

POSTOPERATIVE THROMBOSEPROPHYLAXE
EIN VERGLEICH VON NIEDRIG DOSIERTEM DEXTRAN
UND HEPARIN DIHYDROERGOTAMIN

WILLIBALD SCHAFFLER

—
1981
—

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. h. c. W. Brendel)
und der Chirurgischen Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. G. Heberer)

POSTOPERATIVE THROMBOSEPROPHYLAXE - EIN VERGLEICH VON
NIEDRIG DOSIERTEM DEXTRAN UND HEPARIN DIHYDROERGOTAMIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität München



vorgelegt von
Willibald Schaffler
aus Siegsdorf

1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. MESSMER
Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. BRENDEL
Dekan: Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 5.11.1981



Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. EINLEITUNG	1
B. PATIENTEN und METHODIK	7
1. Auswahl und Ausschlußkriterien	7
2. Auswahl nach Random	9
3. Allgemeine Operationsbedingungen	10
4. Frühmobilisation und Physiotherapie	12
5. Medikation und Blutentnahme	13
6. TVT-Diagnostik	16
6.1. 125 J-Radiofibrinogentest (RFT)	16
6.2. Bestimmung der Dextranskonzentration im Plasma	19
6.3. Bestimmung der Konzentration des Faktors Xa-Inhibitor im Plasma	20
7. <u>Datenerfassung</u>	23
7.1. Datenerfassungsbogen	23
7.2. Radiofibrinogentest-Protokoll	24
7.3. Medikamentenliste	25
8. Statistische Berechnungen	26
C. ERGEBNISSE	
1. Aufgenommene und ausgeschlossene Patienten	27
2. <u>Vergleich der Patientengruppen A und B hinsichtlich anamnestischer, prä-, intra- und postoperativ er- faßter Daten</u>	
2.1. Alter	28
2.2. Gewicht	31
2.3. zur TVT prädisponierende Vorerkrankungen und bestehende Risikofaktoren	32
2.4. Malignombefall	37
2.5. Chirurgische Eingriffe, Operationsdauer und Anästhesie- verfahren	40
2.6. Mechanische Maßnahmen zur postoperativen Thrombose- prophylaxe	48
2.7. Volumensubstitution und Medikamente	50
3. <u>Dextran 60 und Heparin-Dihydroergotamin in der Prophylaxe der TVT</u>	56

3.1.	<u>Wirkungsmechanismen von Dextran 60 und Heparin Dihydroergotamin in der Prophylaxe der TVT</u>	57
3.1.1.	Wirkungsmechanismus von Dextran 60	57
3.1.2.	Wirkungsmechanismus von Heparin-DHE	61
3.2.	<u>Vergleich der Wirksamkeit von Dextran 60 und Heparin DHE in der Prophylaxe der TVT</u>	65
3.2.1.	<u>Ergebnisse des 125 Jod-Radiofibrinogentest</u>	66
3.2.1.1.	Inzidenz der TVT	66
3.2.1.2.	Zeitliches Auftreten der TVT	68
3.2.1.3.	Lokalisation der TVT	70
3.2.1.4.	Klinischer Verlauf bei manifester TVT	72
3.3.	<u>Nebenwirkungen der Prophylaktika</u>	81
3.3.1.	Nebenwirkungen von Dextran 60	82
3.3.2.	Nebenwirkungen von Heparin-Dihydroergotamin	83
3.4.	Autopsiebefunde	91
4.	Untersuchungen über das Auftreten von TVT in Abhängigkeit von der Dextran-Konzentration im Plasma	93
5.	<u>Untersuchungen zum Faktor Xa-Inhibitor</u>	100
5.1.	Aktivität von Faktor Xa J im Verlauf der pop Phase in Gruppe A und B	102
5.2.	Pop Thrombose-Inzidenz und Aktivität von Faktor Xa J bei Patienten mit unterschiedlicher Basisaktivität von Faktor XaI	110
5.3.	Zusammenhang zwischen Thromboseentstehung und Faktor Xa J-Aktivität	122

D. DISKUSSION

1.	<u>Gegenwärtiger Stand der Thromboseprophylaxe</u>	126
1.1.	Thromboseprophylaxe mit Dextran	128
1.2.	Thromboseprophylaxe mit Heparin	131
1.3.	Thromboseprophylaxe mit Heparin Dihydroergotamin	134
2.	<u>Vorteile, Kontraindikationen und Nebenwirkungen der Prophylaktika</u>	135
2.1.	Vorteile, Kontraindikationen und Nebenwirkungen von Dextran	136
2.2.	Vorteile, Kontraindikationen und Nebenwirkungen von Heparin	139

	Seite
2.3. Vorteile, Kontraindikationen und Nebenwirkungen von Heparin DHE	141
3. <u>Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie</u>	143
3.1. TVT-Inzidenz und Nebenwirkungen der Dextran-Prophylaxe	143
3.2. TVT-Inzidenz und Nebenwirkungen der Heparin DHE-Prophylaxe	145
3.3. Bedeutung präoperativer Faktoren bzw. präoperativer Risiken	149
4. Bedeutung der Dextranskonzentration in der Thromboseprophylaxe	153
5. <u>Bedeutung des Faktor Xa-Inhibitor</u>	155
5.1. Bestimmung der individuellen Aktivität von Faktor Xa J als mögliches Screeningverfahren zur Erkennung von Risikofaktoren	156
5.2. Bestimmung der Faktor Xa J-Konzentration in der postoperativen Phase zur Früherkennung von Thrombosen	159
6. Kosteneffekt	161
E. ZUSAMMENFASSUNG	163
G. LITERATURVERZEICHNIS	166

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
DHE	Dihydroergotamin
E/h	Einheiten pro Stunde
Faktor Xa	aktivierter Faktor X
Faktor Xa I	Faktor Xa-Inhibitor
g	Gramm
Heparin DHE	Heparin-Dihydergot R
I.E.	Internationale Einheiten
intraop	intraoperativ
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
LE	Lungenembolie
MG	Molekulargewicht
op	operativ
Pat.	Patienten
PF 3,4	Plättchenfaktor 3,4
pop	postoperativ
präop	präoperativ
RFT	Radiofibrinogentest
s.c.	subkutan
SEM	Standard Error of the Mean
Std.	Stunde
Tab.	Tabelle
TVT	tiefe Venenthrombose

A. Einleitung

Thrombosen der tiefen Beinvenen stellen nach heutigem Erkenntnisstand ein nahezu regelhaftes intra- bzw. postoperatives Begleitphänomen dar, abhängig vom Alter des Patienten, Dauer und Traumatisierungsgrad der Operation und von weiteren Risikofaktoren (63). Zahlreiche Studien belegen, daß in der allgemeinen Chirurgie ungefähr jeder dritte über 40-jährige Patient in der ersten Woche nach der Operation eine TVT entwickelt (23, 42, 46, 86, 105, 128, 274).

In der orthopädisch-traumatologischen Chirurgie (Totalprothesen, Endoprothesen, Schenkelhals- und pertrochantäre Frakturen) steigt die Häufigkeit von TVT auf 50 - 80 % postoperativ an (28, 74, 101, 103, 108, 114, 115, 138, 227, 244).

Das Auftreten postoperativer thromboembolischer Komplikationen ist bedeutend häufiger, als noch vor wenigen Jahren angenommen wurde. Zum einen ist dies auf die moderne Anästhesie zurückzuführen, die erlaubt, daß immer häufiger ältere Patienten operiert und größere und längerdauernde Eingriffe vorgenommen werden können. Zum anderen hängt dies wohl damit zusammen, daß durch die Entwicklung neuer Techniken die diagnostischen Möglichkeiten zur Erfassung einer TVT wesentlich verbessert wurden. (3, 78, 139, 203).

Dies bedeutete einen beträchtlichen Fortschritt in der diagnostischen "Treffsicherheit" gegenüber Methoden, die sich auf die Beobachtung und Bewertung der klinischen Symptomatik

bei einer Thrombose beschränkten.

Eine eindeutige Diagnose anhand der klinischen Symptomatik einer TVT ist in den seltensten Fällen möglich. Durch Zeichen wie Spontan- oder Druckschmerz, Spannungsschmerz durch Dorsalflexion des Fußes bei gestrecktem Knie, Umfangsdifferenzen der Wadenmuskulatur von 2 cm und mehr an identischen Stellen, eine Rötung bzw. eine Zyanose der betroffenen Extremität und eine Erhöhung der Hauttemperatur werden bei nur 0,7 bis 15 % der TVT diagnostiziert (72, 152 201, 202, 239, 247).

Die besondere Bedeutung der TVT liegt in der Gefahr der nachfolgenden, oft tödlichen Lungenembolie.

In den meisten Studien wird die Frequenz tödlicher Lungenembolien mit 0,1 bis 1 % angegeben (299). Mindestens die Hälfte dieser Embolien gehen dabei von sogenannten "stummen", d.h. klinisch nicht erfaßten Thrombosen aus (106) und führen häufig bereits 15 Minuten nach dem akuten Ereignis zum Tod (107, 250, 254).

Nicht tödliche Lungenembolien wurden bei 1 bis 5 % der untersuchten Patienten gefunden.

Zu berücksichtigen ist ferner, daß Thrombosen häufig Ausgangspunkt rezidivierender Mikroembolien sind, die zu pulmonalem Hypertonus mit Rechtsherzbelastung und Cor pulmonale führen (26, 45, 155). Die chronisch venöse Insuffizienz und das Postthrombotische Syndrom mit Ödem, trophischen Hautveränderungen bis hin zum Ulcus cruris sind weitere Spätfolgen der TVT (35, 79, 120, 242, 246).

Die therapeutischen Möglichkeiten, diese thromboembolischen Komplikationen zu beeinflussen, sind gering. Insbesondere sind die Erfolge der chirurgischen Thrombektomie bei einer Rethrombosierungsrate von nahezu 80 % nicht zufriedenstellend (87, 189, 241, 268).

Auf der anderen Seite sind die klinischen Zeichen zur Erfassung einer TVT von geringer Bedeutung, Screeningverfahren stehen nicht zur Verfügung und die routinemäßige Durchführung von Phlebographien und 125 Jod-RFT sind finanziell und personell zu aufwendig. Aus diesen Gründen bleibt die P r o p h y l a x e der einzig vertretbare Weg, die Häufigkeit postoperativer thromboembolischer Komplikationen zu vermindern.

Eine solche Prophylaxe soll nicht nur gezielt bei besonders Gefährdeten, sondern generell erfolgen, sie soll möglichst einfach zu handhaben und überall und bei allen Patienten anwendbar sein. Die Thromboseprophylaxe wird gegenwärtig mit einer Reihe physikalischer Maßnahmen, sowie mit einer Vielzahl von Medikamenten durchgeführt:

Im Rahmen der physikalischen Medizin reichen die Möglichkeiten dabei von einfachen Methoden wie Hochlagerung der Beine, Wickeln mit elastischen Verbänden oder Tragen von Gummistrümpfen, bis hin zur intermittierenden, pneumatischen Unter- und Oberschenkelkompression und zur elektrischen Stimulation der Wadenmuskulatur.

Die medikamentöse TVT-Prophylaxe umfaßt heute:

1. Orale Antikoagulantien (Kumarine und deren Derivate)

Wegen der Gefahr intra- und postoperativer Blutungskomplikationen, wegen der vielen Interferenzen mit anderen häufig gebrauchten Medikamenten und wegen der vielen Kontraindikationen werden diese Medikamente heute nur noch vereinzelt eingesetzt (69, 86, 108, 110, 126, 163, 194, 249, 263).

2. Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure, Dipyridamol, Hydroxychloroquin und Sulfinpyrazon)

Die Medikamente werden entweder allein oder in Kombination eingesetzt und wirken sowohl in vitro wie in vivo hemmend auf verschiedene Funktionen der Blutplättchen (71, 86, 110, 175, 176, 184); der Beweis einer Reduktion der TVT und der tödlichen LE steht aber aus.

3. Niedrig dosiertes Heparin

Die Wirksamkeit von niedrig dosiertem Heparin als Thromboseprophylaktikum wurde in einer großen Zahl klinischer Studien nachgewiesen (9,26,60,63,64,85,144,183).

4. Dextran

Auch hier wird die Wirksamkeit in der intra- und postoperativen Thromboseprophylaxe durch eine Vielzahl von Studien gesichert (33,77,108,110,255).

5. Dihydroergotamin

Patienten, die bisher nur mit DHE alleine behandelt wurden, zeigten eine statistisch signifikante Reduktion der pop Beinvenenthrombosen. Wegen der geringen Fallzahl müssen diese Untersuchungen durch weitere Arbeiten bestätigt werden (11, 43, 76, 196, 224).

6. Defibrinierende Enzyme

Hierzu zählen Schlangengifte (Ancrod, Arvin, Defibrat), die Fibrin präzipitieren und anschließend auflösen.

Ihre klinische Anwendungsmöglichkeit in der Thromboseprophylaxe wurde bisher nur an einer kleinen Patientenzahl geprüft. Bei schockgefährdeten Patienten erwies sich diese Therapie als besonders risikoreich (18, 21).

7. Fibrinolyseaktivierung

Von mehreren Arbeitsgruppen konnte gezeigt werden, daß es intraoperativ zu einer Hemmung des fibrinolytischen Systems kommen kann (5, 113, 121, 212, 213, 236).

Zur Zeit wird neben anderen Medikamenten, SP 54 (Natrium-Pentosanpolysulfat) untersucht - ein Medikament, das eine Steigerung der Fibrinolyse bewirkt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war:

1. Die Wirksamkeit von Dextran 60 im Vergleich zu dem Kombinationspräparat Heparin-DHE in der Thromboseprophylaxe zu prüfen.
2. Den möglichen Einfluß der Dextrankonzentration im Plasma auf das Auftreten tiefer Venenthrombosen zu untersuchen.
3. Die Aktivität von Faktor Xa-Inhibitor im Verlauf der postoperativen Phase bei Patienten unter Dextran 60 bzw. Heparin-DHE-Prophylaxe zu kontrollieren und zu prüfen, ob die Bestimmung der Xa-Inhibitor Konzentration als Screening-Verfahren für TVT angewandt werden kann.

B. PATIENTEN UND METHODIK

Von Oktober 1977 bis Juli 1978 wurde in der Chirurgischen Universitätsklinik München, Zweigstelle Thalkirchner Str. 48, eine kontrollierte, prospektive, randomisierte Studie an insgesamt 161 Patienten durchgeführt.

Es wurden 3 verschiedene Medikamente zur Thromboseprophylaxe eingesetzt. Die Patienten wurden nach Random folgenden Prophylaxegruppen zugeteilt:

Gruppe A:

Macrodex 6 %, Fa. Knoll, Ludwigshafen

Gruppe B:

Heparin-Dihydergot, Fa. Sandoz AG, Nürnberg

Gruppe C:

SP 54, Fa. Bene-Chemie GmbH, München.

In der vorliegenden Arbeit wird über die Patienten der Gruppen A und B berichtet. In Gruppe A erfüllten 56 Patienten, in Gruppe B 51 Patienten die Protokollbedingungen.

1. Auswahl- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden nur Patienten der allgemeinen Chirurgie aufgenommen, die folgende Kriterien erfüllten:

- a. ausgewählte chirurgische Eingriffe in Allgemeinnarkose oder Spinalanästhesie von mindestens 30 Minuten Dauer
- b. Alter des Patienten über 40 Jahre
- c. Postoperativer Krankenhausaufenthalt von mindestens 7 Tagen.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit:

- a. Notfallmäßigen Operationen
- b. Eingriffen an Thyreoidea bzw. Parathyreoidea
- c. Mastektomie links, und falls der Schnitt auf die li. Thoraxhälfte überging, auch Mastektomie rechts
- d. Operationen an den unteren Extremitäten ausgenommen Hüftendoprothesen
- e. Kontraindikationen für die zu prüfenden Medikamente: Insbesondere schwere Herzinsuffizienz und Haemorrhagische Diathese (100,110).

Jeder Patient wurde über die Untersuchungstechnik (Radiofibrinogentest, Art der Medikation und Risiken der Thromboseprophylaxe) aufgeklärt und nur im Falle seines Einverständnisses in die Studie aufgenommen.

2. Auswahl nach Random

Vor Beginn der Studie wurden die Patienten den Prophylaxegruppen A,B,C von einer unabhängigen Person nach dem Zufallsprinzip zugeordnet. Die fortlaufend nummerierten Couverts wurden verschlossen dem Studienleiter übergeben und nach Aufnahme des Patienten in die Studie geöffnet.

3. Allgemeine Operationsbedingungen

Grundsätzlich wurden alle Patienten der allgemeinen Chirurgie, bei denen die Indikation zu einer Operation bestand, in das Programm aufgenommen. Ausgeschlossen wurden nur Patienten, mit den unter Punkt 1 erwähnten Eingriffen.

Die Operation durften nur in Allgemeinnarkose (Inhalationsanästhesie) oder in rückenmarksnaher Leitungsanästhesie (Spinalanästhesie, Periduralanästhesie) durchgeführt werden. Patienten mit Eingriffen in Lokalanästhesie oder mit einer peripheren Nervenblockade (Plexusanästhesie) wurden in die Studie nicht aufgenommen.

Die Operationsdauer mußte mindestens 30 Minuten betragen.

Im Rahmen der intraoperativen und postoperativen Infusionstherapie und Medikation durften generell keine Medikamente appliziert werden, die das Gerinnungssystem beeinflussen, bzw. mit der Medikation der Studie kollidierten.

Unter dieser Voraussetzung wurden mit den behandelnden Stationsärzten und Anästhesisten folgende Einschränkungen vereinbart:

- a. Kein Heparin, Heparinoide, Kumarine, Acetylsalicylsäure bzw. acetylsalicylsäurehaltige Analgetika, Dihydroergotamine und Butazolidin zu verordnen

b. Volumenersatz ohne Dextrane (Rheomacrodex, Longasteril, Deltaplasmat, Onkovertin, Schiwadex), Stärkepräparate (HÄS, Plasmasteril), Gelatinepräparate (Gelifundol, Neo-Plasmagel) durchzuführen.

Als Volumenersatz kam dadurch ausschließlich Humanalbumin oder Vollblut in Frage.

Konnte eine dieser Forderungen nicht erfüllt werden, wurde die Prophylaxe dennoch weitergeführt und die Patienten entsprechen weiterkontrolliert.

Bei der statistischen Auswertung wurden diese Patienten jedoch **n i c h t** berücksichtigt.

4. Frühmobilisation und Physiotherapie

Im Rahmen der allgemeinen TVT-Prophylaxe nahmen alle Patienten an einem Routineprogramm der postoperativen Nachbehandlung teil. Zweimal täglich wurde eine Kombination aus Atemtherapie, Bewegungstherapie und Kreislaufgymnastik mit den Patienten durchgeführt.

Die atemtherapeutische Behandlung beinhaltete eine 100 - 150 ml Totraumvergrößerung zur Atemstimulation durch das Giebel-Rohr, eine Intensivierung der in- und expiratorischen Thoraxbewegungen durch unterstützende manuelle Techniken, Abhusten von Bronchialsekret durch Vibrations- und Klopfmassage und Inhalationen mit befeuchteter Atemluft und sekretolytischen Medikamenten.

Die Bewegungstherapie und Kreislaufgymnastik umfaßte isometrische Spannungsübungen, aktive und passive Bewegungen der Extremitäten, Widerstandsübungen z.B. gegen das Fußbrett sowie zweimal täglich Aufstehen mit gewickelten Beinen. Die Übungen wurden in Gruppentherapie unter Anleitung von Krankengymnastinnen durchgeführt. Zur Erleichterung des venösen Rückstroms wurde das Bettende hochgestellt.

Patienten, die in Spinalanästhesie operiert wurden, konnten erst am Tag nach der Operation in das aktive Nachbehandlungsprogramm aufgenommen werden.

Bei diesen Patienten muß für 24 Stunden absolute Bettruhe in horizontaler Rückenlage eingehalten werden, um die Komplikationen des postspinalen Kopfschmerzes weitgehend zu vermeiden.

5. Medikation

Gruppe A 500 ml Dextran 60 (Macrodex 6 % mit 0,9 % NaCl, mittleres Molekulargewicht 60.000, Knoll AG, Ludwigshafen) nach Narkoseeinleitung i.v. während 30 Minuten. Vom ersten bis fünften postoperativen Tag 24-stündlich 100 ml Dextran 60 i.v. während 30 Minuten.

Blutentnahme:

Zur Bestimmung des Dextranspiegels im Serum (siehe Punkt 6.2.) wurden 1,6 ml Vollblut zu 0,4 ml 3,8 % Natriumcitrat (DAB 7) aufgezogen. Die erste Entnahme erfolgte vor der Narkoseeinleitung, jede weitere Abnahme unmittelbar vor Beginn der Dextraninfusion.

Gruppe B 1 ml Heparin-Dihydergot ^R (5.000 I.E. Heparin-Natrium und 0,5 mg Dihydroergotaminmethansulfonat, Sandoz AG, Nürnberg) s.c. zwei Stunden vor Operation, am Abend des Operationstages und dann in Abständen von zwölf Stunden bis einschließlich zum siebten postoperativen Tag.

Blutentnahme:

Zur Bestimmung des Faktor Xa-Inhibitor im Serum (siehe Punkt 6.3.) wurden 1,6 ml Vollblut zu 0,4 ml 3,8 % Natriumcitrat (DAB 7) aufgezogen. Die Entnahmen erfolgten unmittelbar vor und zwei Stunden nach der ersten Injektion, jede weitere am Morgen der Tage 1, 3, 5, 7 nach Operation.

In Abb. 1 sind Medikation und Blutentnahme zusammenfassend dargestellt.

Die Stationsärzte und Anästhesisten wurden vor Beginn der Studie von den unter Punkt 3 angeführten Einschränkungen ausführlich informiert. Damit sollten unerwünschte Medikationen möglichst vermieden werden.

Die täglichen Arzneiverordnungen wurden regelmäßig kontrolliert und gegebenenfalls versucht die Therapie zu ändern.

Abb. 1: Medikation und Blutentnahme

Dextran 60 und Heparin Dihydergot wurden zum angegebenen Zeitpunkt in definierter Menge appliziert.
Blut wurde an den angegebenen Tagen entnommen.

Tag		0	1	2	3	4	5	6	7
Gruppe A	Dextran 60 ml	500	100	100	100	100	100		
	Blutentnahme	X	X	X	X	X	X	X	

Gruppe B	Heparin DHE 5000 I.E./0,5mg	2Std. präOp abends							
	Blutentnahme	vor Inj. Nark.	X		X		X		X

6. TVT-Diagnostik

6.1. 125 J - Radiofibrinogentest:

Zur Überwachung der Patienten und Erfassung der TVT fand der 125 J-RFT in der Modifikation nach Brader (32)

Anwendung.

Zur Schilddrüsenblockade erhielt jeder Patient am Tag vor der Operation 3 ml 5 %ige Kaliumjodidlösung (150 mg in Wasser peroral). Die gleiche Menge wurde an den nachfolgenden Tagen bis zum 8. postoperativen Tag einschließlich, jeweils vor der Messung verabreicht. Patienten, die peroral nichts einnehmen konnten, erhielten 100 mg Natriumjodid/die intravenös injiziert. Am Tag vor der Operation wurden frühestens 4 Stunden nach oraler bzw. 1 Stunde nach intravenöser Verabreichung der Kaliumjodidlösung 100 μ Ci 125 J - Fibrinogen intravenös injiziert.

Das homologe ^{125}J -Humanfibrinogen wurde vom Chemical Centre, Amersham, Buckinghamshire, England bezogen. Jede Ampulle enthält 1,2 mg jodiertes Fibrinogen in gefriergetrockneter Form, mit einer spezifischen Aktivität von $100\ \mu\text{Ci}$ (entsprechend einer Ganzkörperdosis von $1,7 \times 10^{-4}\ \text{rad}/\mu\text{Ci}$). Die Auflösung des Präparates in 1,3 ml Aqua dest. pro injectione ergibt eine zur Injektion geeignete isotone Lösung mit 0,75 % Natriumcitrat, 0,65 % Natriumchlorid und 22 mg Humanalbumin.

Es verhält sich in vivo wie autologes Fibrinogen und wird bei Gerinnungsvorgängen umgesetzt. Es emittiert Gammastrahlen im Bereich von 35 KeV, die relativ stark vom Gewebe absorbiert werden.

Zur Messung der lokalen Jodaktivität wurde der "Isotope Localisation-Monitor", ein Szintillationszähler der Firma D.A. Pittman Limited, Weybridge, Surrey, England verwendet. Die Messungen erfolgten nach der von Kakkar (142) und Jung (138) beschriebenen Methode am Tag vor der Operation, am Operationstag und bis zum 7. postoperativen Tag täglich, möglichst zur gleichen Zeit an definierten Meßpunkten. Es wurden an beiden Beinen jeweils 12 Meßpunkte markiert:

- Punkt 1 - 5 : Leiste bis Epicondylus femoris medialis
- Punkt 6 : Kniekehle
- Punkt 7 - 11: entlang der medialen Tibiakante
- Punkt 12 : unterhalb des Malleolus medialis tibiae.

Die Meßwerte an den Extremitätenpunkten wurden in Prozent der Präcordialaktivität angegeben.

Die Aktivität über dem Herzen (3./4. Intercostalraum links) wurde in Impulsen pro Sekunde gemessen und auf 100 % abgeglichen.

Bei der pro Meßstelle aufgewendeten Zeit ist ein Minimum von 1000 Impulsen pro Minute erforderlich (138).

Unter Berücksichtigung des radioaktiven Backgrounds liegt dann der statistische Fehler bei 5 % des Nettomeßwertes (76).

Entwickelt sich eine TVT, erhöht sich die lokale Jodaktivität über einer oder mehreren Meßstellen. Bei einem Aktivitätsunterschied von mehr als 20 % zwischen zwei benachbarten Meßpunkten desselben Beines, gilt dies - falls sich dieser Befund am nächsten Tag bestätigt - als positiver Befund im Sinne einer TVT.

Im gegebenen Fall wurde zur Sicherung der Diagnose eine Phlebographie angefertigt und eine zusätzliche antithrombotische Therapie mit hochdosiertem Heparin eingeleitet.

6.2. Bestimmung der Dextran-Konzentration im Plasma

Den Patienten der Gruppe A wurde Blut - wie unter Punkt 5 beschrieben - abgenommen.

Das Blut wurde 15 min. bei 48.000 x g zentrifugiert, das überstehende Plasma abpipettiert und tiefgefroren.

Die Konzentration von Dextran wurde in mg/ml Plasma mit der Methode nach Scott et al. (243) bestimmt.

Testprinzip:

Dextran reagiert mit Anthron bei hoher Temperatur.

Die damit verbundene Absorptionsänderung ist ein Maß für die Dextran-Konzentration im Serum.

Durchführung:

Zu 10 ml Anthron (2 g Anthron in 1 l konz. Schwefelsäure, Verdünnung 2:1) werden bei 10°-15°C 5 ml der Probe pipettiert. Nach vollständigem Mischen wird die Lösung 16 min bei 90°C erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Mit einem Spektralphotometer wird die Absorption der Probe bei 625 nm gegen Wasser als Leerwert gemessen. Die Dextran-Konzentration in mg/100 ml errechnet sich aus der Formel:

$$Cx = \frac{C \text{ Std } (Dx - Db)}{D \text{ Std } - Db}$$

bei:

Cx = gesuchte Konzentration

C Std = Konzentration des Standards

Dx = Absorption der Probe

Db = Absorption des Leerwerts

D Std = Absorption des Standards

Die Bestimmung wurde von der Fa. Pharmacia, Uppsala/Schweden durchgeführt.

6.3. Bestimmung der Konzentration des Faktor Xa-J im Plasma

Pat. der Gruppe A und der Gruppe B wurde Blut - wie unter Punkt 5 beschrieben - abgenommen.

Das Blut wurde 15 min bei 48.000 xg zentrifugiert, das überstehende Plasma abpipettiert.

Die Konzentration des Faktor Xa-J wurde mit dem Phade-code TMXa-J-Assay (Pharmacia Laboratories, New Jersey, USA) bestimmt.

Testprinzip:

Gerinnt menschliches Blut, so sinkt durch die Wirkung von Faktor Xa-J, ein α_2 -Globulin-Proteinase-Inhibitor, die Konzentration des Faktors Xa im Plasma ab (294, 295).

Im Phadecode TMXa-J-Assay wird zur Bestimmung der biologischen Aktivität von Faktor Xa-J, Faktor Xa als Substrat verwendet. Die Abnahme des Substrates ist ein Maß für die Aktivität des Faktors Xa-J und der Konzentration des Faktors Xa-J im Plasma direkt proportional.

Die Konzentration von Faktor Xa wird bestimmt über die Länge der Reaktionszeit von Fibrinogen zu Fibrin. Dieser Schritt ist abhängig von der Konzentration von Thrombin, das durch den Faktor Xa aus Prothrombin freigesetzt wird.

Durchführung:

Der Test besteht aus zwei Teilen:

1. Comprehensive Test:

Zu 0,5 ml unverdünntem Testplasma werden 0,4 ml Tris-Maleat-Puffer (0,08 M, pH 7,5, Stammlösung; Verdünnung 1:4) zugefügt. Die Mischung wird 1 min bei 37°C im Was-

serbad inkubiert. Zum Zeitpunkt 0 sec wird 0,1 ml Faktor Xa zugegeben, die Lösung gemischt und 90 sec weiter inkubiert. 0,1 ml dieser Testlösung werden in ein Reaktionsgefäß überpipettiert. Nach 110 sec wird 0,1 ml CaCl_2 (0,10 M, Stammlösung; Verdünnung 1:4) zugefügt. Nach 120 sec wird Substratplasma I (lyophilisiertes, cephalinhaltiges Rinderplasma) zugefügt, und die Zeit bis zur vollständigen Gerinnung gemessen. Mittels einer Eichkurve wird aus der Gerinnungszeit die Aktivität des Faktors Xa-J in Prozent bestimmt.

2. Specific-Test:

Zu 0,1 ml einer Lösung aus polysulfatiertem Polysaccharid wird 0,5 ml Testplasma in einer Verdünnung von 1 : 200 in 0,9 % NaCl und 0,3 ml Tris-Maleat-Puffer (0,08 M, pH 7,5, Stammlösung; Verdünnung 1:4) pipettiert. Weiteres Vorgehen wie unter Comprehensive-Test.

Im letzten Reaktionsschnitt wird Substratplasma II (lyophilisiertes, cephalin- und polybrenhaltiges Rinderplasma) zugefügt.

Mit dem Comprehensive-Test werden alle Plasmafaktoren erfaßt, die den Faktor Xa neutralisieren (Gesamtaktivität). Er ist deshalb von der Anwesenheit aller zirkulierender Plasmabestandteile, die die Aktivität des Faktor Xa-J beschleunigen oder hemmen, abhängig.

Im Specific-Test reduzieren die hohe Verdünnung und die zugefügte Polysaccharidkomponente die Konzentration dieser unerwünschten Störfaktoren; mit diesem Test wird die spezifische Aktivität bestimmt.

7. Datenerfassung:

Für jeden Patienten wurde ein Datenerfassungsbogen und ein Protokoll über den Radiofibrinogentest, sowie über applizierte Medikamente angelegt. Die Bögen wurden während des Beobachtungszeitraumes täglich vervollständigt. Die Ergebnisse der Bestimmungen der Dextran-Konzentration und der Aktivität des Faktors Xa-J wurden in gesonderten Listen zur Auswertung zusammengestellt.

7.1. Datenerfassungsbogen

Folgende Angaben zur Person wurden festgehalten:

1. Name, Alter, Größe, Gewicht, Randomisierungsnummer, Prophylaxegruppe; Blutgruppe, Rhesusfaktor.
2. Gezielte Anamnese nach Erkrankungen die für thromboembolische Komplikationen prädisponieren: Herzinsuffizienz, frühere Lungenembolie, frühere periphere Thrombosen, frühere Röhrenknochenfrakturen der unteren Extremitäten, frühere Varicosis und früheres Ulcus cruris.

Gleichzeitig wurde der jeweils aktuelle Status erhoben, mit speziellen Fragen nach einer Herzinsuffizienz, Varicosis, einem Diabetes mellitus, Ulcus cruris und nach Oedemen.

3. Angaben über den operativen Befund bzw. über die intraoperative Diagnose, über die durchgeführte Operation, die Operationsdauer, über den operativen Blutverlust, Art und Menge des intraoperativen Blutersatzes; Art und Dauer der Anästhesie.
4. Angaben zur Frühmobilisation und Physiotherapie.
5. Angaben zu Medikamenten, die das Gerinnungssystem beeinflussen: acetylsalicylsäurehaltige Medikamente, Pyrazolonderivate, Dextrane, Epsilonaminocaprinsäure und orale Anticoagulantien.
6. Angaben zu entstandenen Thrombosen.
7. Angaben zu Nebenwirkungen der Thromboseprophylaktika: Blutungen, Drainblutungen, Haematome, Brennen und Schmerzen der Medikamente nach Injektionen.

7.2. Radiofibrinogentest-Protokoll:

Es wurden folgende Daten festgehalten:

1. Name, Randomisierungsnummer und Gruppenzugehörigkeit des Patienten.
2. Die Chargennummer (Batch No.), die den Spenderpool kennzeichnet, dem das Fibrinogen entnommen wurde, sowie das Datum der Injektion.
3. Das Datum des Meßtages.

4. Der Meßbereich des Isotope-Localisation-Monitors (Monitor-scale), der für die jeweilige Messung eingestellt war.
5. Die absolute präcordiale Aktivität (Heartcount).
6. Die über 9 Tage prozentual zur präcordialen Aktivität gemessene Aktivität über den 12 Meßpunkten an beiden Beinen.

7.3. Medikamentenliste:

Es wurden folgende Daten festgehalten:

1. Name, Randomisierungsnummer und Prophylaxegruppe des Patienten.
2. Art und Menge der Infusionen über die 9 Beobachtungstage.
3. Die gesamte Medikation über den gleichen Zeitraum.

8. Statistische Berechnungen:

Die statistischen Berechnungen der Ergebnisse wurden unter Anleitung von Herrn Dr. Thieme und Professor Dr. K. Überla am Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München, Leitung: Professor Dr. K. Überla, durchgeführt.

Für die erfaßten Daten wurden Mittelwert, Standardabweichung und mittlerer Fehler des Mittelwertes berechnet.

Für den Vergleich der Ergebnisse zwischen den Gruppen kamen folgende statistische Testverfahren zur Anwendung:

1. Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis (parameterfreier Vergleich von k unabhängigen Stichproben).
2. Kontingenztafel
3. 2.J-Statistik.
4. Chi²-Test.

C. Ergebnisse

1. Aufgenommene und ausgeschlossene Patienten:

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 107 Patienten aufgenommen, in Gruppe A 51 Patienten in Gruppe B 46 Patienten.

In Gruppe A mußten im Verlauf der Studie fünf bereits in die Randomisierung aufgenommene Patienten ausgeschlossen werden:

Pat. Nr. 30 K.H. : Die Pat. verstarb kurz nach der Operation

Pat. Nr. 63 D.R. : Der Stationsarzt verordnete unmittelbar postoperativ (Pankreasteilresektion) Heparin in hohen Dosen (420 E/h Heparin i.v. per Perfusor)

Pat. Nr. 107 J.L. : Wegen unklarer Diagnose wurde die Operation kurzfristig verschoben

Pat. Nr. 137 M.H. : Die Operation des Pat. wurde aus organisatorischen Gründen abgesagt und zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt

Pat. Nr. 147 H.F. : Die Operation wurde kurzfristig abgesagt.

In Gruppe B mußten fünf bereits in die Studie aufgenommene Patienten ausgeschlossen werden:

Pat. Nr. 28 P.W. : Operation eines rezidivierenden Myosarkoms des Magens. Aufgrund der Länge der Operation (6 Stunden) und des erheblichen Blutverlustes (ca. 3.500 ml mit Vollblut substituiert) wurde Heparin in hohen Dosen verordnet (420 E/h Heparin i.v. per Perfusor)

2. Vergleich der Patientengruppen A und B hinsichtlich eines erhöhten Risikos zur TVT

2.1 Alter

In einer Reihe klinischer Studien (53, 54, 84, 94, 116, 117, 122, 159, 206, 218, 259) sowie nach Autopsiebefunden konnte gezeigt werden, daß mit zunehmenden Alter die Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen signifikant ansteigt.

Die Ursachen hierfür sind bis heute nicht ausreichend geklärt.

Der Tonusverlust der Venen und der Muskulatur, Phlebosklerose, Abnahme der Herzkraft, zunehmende Adipositas und Varikosis, nachlassender Bewegungsantrieb, Stoffwechselentgleisungen und eine allgemeine Verminderung der Regulationsbreite scheinen aber im Pathomechanismus eine Rolle zu spielen.

Aus diesem Grund darf bei korrekter Durchführung der Studie hinsichtlich der Altersverteilung kein signifikanter Unterschied in den zu vergleichenden Gruppen bestehen.

Die Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung der männlichen und weiblichen Patienten in Gruppe A und Gruppe B.

Das Alter der untersuchten Patienten liegt zwischen 40 und 83 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten in Gruppe A lag bei $61,8 \pm 1,7$ Jahren und in Gruppe B bei $62,4 \pm 1,9$ Jahren.

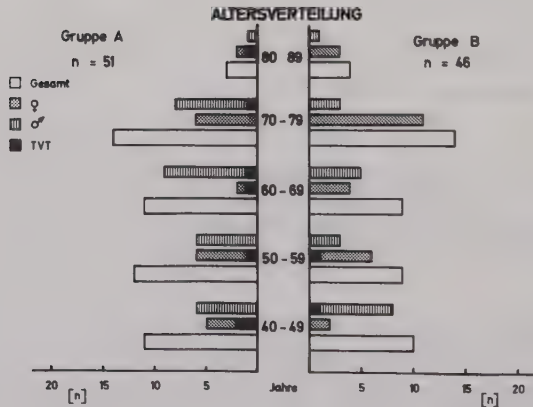
Die Unterteilung in 10-Jahres Gruppen ergibt eine gleichmäßige Verteilung auf die fünf Altersgruppen zwischen 40 und 90 Jahren.

Die statistische Auswertung ergab bei $0,9 > p > 0,8$ keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Altersverteilung in beiden Gruppen.

Abb. 1

Altersverteilung

Die Anzahl männlicher und weiblicher Patienten der Gruppe A ist in fünf Altersgruppen von je 10 Jahren im Vergleich zur Gruppe B aufgetragen. Zusätzlich sind die im Verlauf der Studie entstandenen TVT den entsprechenden Altersgruppen zugeordnet.



2.2. Gewicht

Übergewicht wurde bereits sehr früh als Risikofaktor in der Entstehung von Thrombosen erkannt; der Zusammenhang zwischen Übergewicht und TVT ist durch zahlreiche Studien belegt (53, 57, 58, 73, 81, 86, 117, 150, 159, 160, 211, 221).

Bei Übergewichtigen Patienten scheint eine gestörte fibrinolytische Aktivität die Entwicklung einer Thrombose zu begünstigen (12, 22).

Aufgrund dieser Tatsache darf bei dieser Studie in den Vergleichsgruppen kein statistisch gesicherter Unterschied hinsichtlich der Gewichtsverteilung bestehen.

Das mittlere Gewicht der Patienten vor der Operation lag in Gruppe A bei $65,8 \pm 1,9$ kg in Gruppe B bei $66,3 \pm 1,8$ kg. Die statistische Auswertung ergab bei $0,9 > p > 0,8$ keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Gewichtsverteilung in beiden Gruppen.

2.3. Zur TVT prädisponierende Vorerkrankungen und bestehende Risikofaktoren

Bei jedem in die Studie aufgenommenen Patienten wurde eine Anamnese mit der speziellen Frage nach Vorerkrankungen erhoben, von denen angenommen wird, daß sie für den Patienten ein erhöhtes thromboembolisches Risiko darstellen. Insbesondere wurde nach kardialen Störungen, vor allem vorausgegangenem Herzinfarkt, kompensierter bzw. dekompensierter Herzinsuffizienz, nach vorausgegangener Lungenembolie, nach vorausgegangener Thrombose, nach Varikose und auch nach alten Frakturen gefragt.

Kardiale Störungen bedingen ein zwei- bis dreifach höheres Thromboserisiko (51, 57, 58, 73, 83, 143, 206, 214, 218, 231, 253, 277, 287), wobei eine direkte Beziehung zwischen der Schwere der Herzinsuffizienz und dem Auftreten von TVT besteht. Erklärt wird dies durch das verringerte Herzminutenvolumen, den venösen Rückstau und letztlich auch durch die krankheitsbedingte Immobilisation (siehe Punkt 2.6.) des Patienten.

Eine vorausgegangene Thrombose bzw. Lungenembolie erhöht das Thromboserisiko deutlich (73, 139, 211, 244, 269).

Dies wird erklärt durch die Umgestaltung der Venenwand und des Venenlumens bei der Organisation von Thromben, die zu bleibenden Strömungsveränderungen in distalen Venenabschnitten führt und die Bildung erneuter Thromben begünstigt (242).

Nach zahlreichen Studien (86, 117, 139, 206, 211)

scheinen Patienten mit Beinvarizen einem zweifach höherem Risiko zur TVT ausgesetzt zu sein.

Nach Frakturen wurde gefragt, da sich an kurz zurückliegenden Knochenbrüchen das ^{125}J -Fibrinogen anlagern kann und bei der Durchführung des Radiofibrinogen-Testes dann erhöhte Werte resultieren. Es könnte somit irrtümlich eine tiefe Venenthrombose vorgetäuscht werden.

In Abbildung 2 sind die zur TVT prädisponierenden Vorerkrankungen für die Patienten der Gruppe A und B aufgeschlüsselt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ergibt sich nicht.

Als häufigste Vorerkrankungen fanden sich in beiden Patientengruppen die Varikose und kardiale Störungen, die unter dem Oberbegriff Herzinsuffizienz zusammengefaßt sind.

Es fällt auf, daß von den in Gruppe A aufgetretenen TVT jeweils vier Thrombosefälle Patienten mit Herzinsuffizienz und Varikose betreffen.

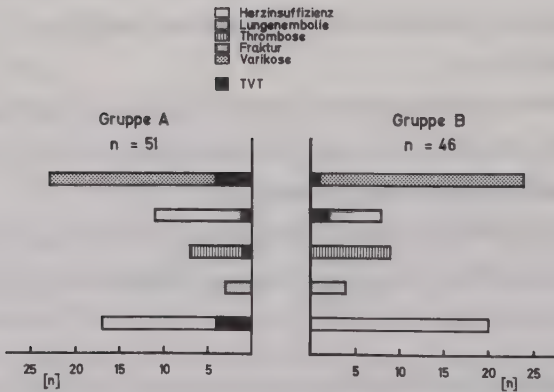
Nach erhobener Anamnese wurden die Patienten eingehend klinisch untersucht. Diese Untersuchung sollte die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie bestehenden aktuellen Risikofaktoren der Patienten, wie Varikosis, Ulcus cruris, Ödeme und Herzinsuffizienz erfassen.

Abb. 2:

Zur TVT prädisponierende Vorerkrankungen

Die Häufigkeit der in der Anamnese erfragten prädisponierenden Erkrankungen zur TVT in Gruppe A ist im Vergleich zur Gruppe B aufgetragen.

Zusätzlich ist die Beziehung zwischen entstandenen Thrombosen und prädisponierenden Vorerkrankungen dargestellt.



Gleichzeitig wurden die Patienten routinemäßig auf einen bestehenden Diabetes mellitus untersucht. Bei Patienten mit Diabetes mellitus wird ein erhöhtes TVT-Risiko diskutiert (58, 300).

Treffen bei einem Patienten zwei oder mehrere dieser Faktoren zusammen, so besteht für diesen Patienten ein erhöhtes pop TVT-Risiko gegenüber gesunden Vergleichspatienten.

Dies traf für 22 von 51 Patienten der Gruppe A zu, entsprechend 43 % und für 22 von 46 Patienten der Gruppe B zu, entsprechend 48 %.

In Abbildung 3 sind die zur TVT prädisponierenden Risikofaktoren für die Patienten der Gruppe A und B dargestellt.

In Gruppe A überwiegt als Risikofaktor die Varikosis, in Gruppe B die Herzinsuffizienz, ohne daß sich daraus ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung der Risikofaktoren in den Vergleichsgruppen ergibt.

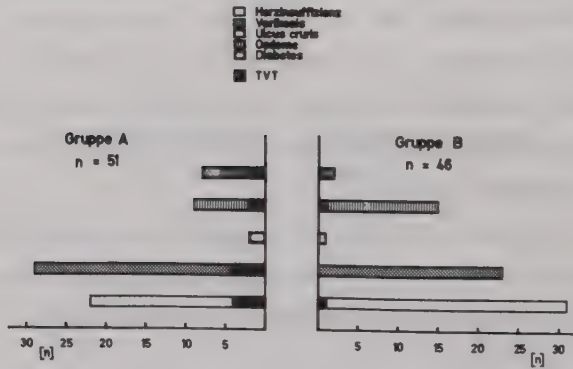
Wiederum fällt auf, daß die TVT-Inzidenz bei den Patienten in der Gruppe A mit den Risikofaktoren Herzinsuffizienz und Varikosis im Vergleich zu den anderen Risikofaktoren größer ist.

Abb. 3:

Zur TVT prädisponierende Risikofaktoren

Die Häufigkeit der in der klinischen Untersuchung erfragten prädisponierenden Risikofaktoren zur TVT in Gruppe A ist im Vergleich zur Gruppe B aufgetragen.

Zusätzlich ist die Beziehung zwischen entstandenen Thrombosen und prädisponierenden Risikofaktoren dargestellt.



2.4. Malignombefall

Patienten mit Malignomen entwickeln pop zwei- bis dreimal häufiger eine TVT als gesunde Vergleichspatienten (23, 38, 62, 73, 88, 118, 131, 139, 226, 244, 256, 279). Besonders gefährdet sind Patienten mit Tumoren des Urogenital-Traktes, des Magens, des Colons, der Lunge und der Brust. Am häufigsten finden sich thromboembolische Komplikationen bei Patienten mit Pankreastumoren, bei denen schwerste thrombotische Krankheitsbilder wie Thrombophlebitis migrans (71) und Phlegmasia coerulea dolens (185) auftreten.

In den venösen Thromben werden gewöhnlich keine Tumorzellen gefunden.

Es werden jedoch Veränderungen im Gerinnungssystem, in der Blutviskosität und Störungen der Plättchenfunktion und -zahl beobachtet (14, 39, 96, 169, 173, 190, 191, 222, 266). Allerdings kommt diesen Faktoren keine pathogenetisch entscheidende Bedeutung zu, vielmehr ist die erhöhte Thromboseinzidenz der Tumorpatienten wohl auf das meist hohe Alter, auf eingreifende Operationsverfahren mit kompliziertem pop Verlauf und auf die lange Immobilisationsphase zurückzuführen.

In Tabelle 1 sind alle im Verlauf der Studie diagnostizierten Malignome nach Anzahl und Art aufgeführt. In der Gruppe A waren 12 und in der Gruppe B 15 Patienten an malignen Tumoren erkrankt,

statistisch gesehen findet sich somit kein signifikanter Unterschied.

Von den 12 Patienten der Gruppe A entwickelten im Verlauf der Studie zwei Patienten eine TVT, von den 15 Patienten der Gruppe B ein Patient ein TVT.

Auffällig ist das gehäufte Auftreten von Magen-Karzinomen in beiden Gruppen. In Gruppe A fanden sich fünf Patienten, in Gruppe B acht Patienten mit einem Magen-Karzinom.

Tab. 1: Anzahl und Art der diagnostizierten Malignome
 Anzahl und Art der in der Studie diagnostizierten
 Malignome der Gruppe A ist im Vergleich zur Gruppe
 B aufgetragen.

	Gruppe A	Gruppe B
Magen-Carcinom	5	8
Colon-Carcinom	2	1
Rektum-Carcinom	0	2
Pankreas-Carcinom	0	1
Mamma-Carcinom	2	0
Nieren-Carcinom	0	2
Karzinom des weibl.Genitales	1	1
Penis-Carcinom	1	0
Malignes Melanom	<u>1</u>	<u>0</u>
	12	15

2.5. Chirurgische Eingriffe, Operationsdauer und Anästhesieverfahren

Die vor der Operation gestellten klinischen Diagnosen sind für die Patienten der Gruppe A und B in der Tabelle 2 aufgeführt.

Aus einer Reihe von Studien wird deutlich, daß jede Operation einen signifikanten Risikofaktor zur TVT darstellt. Nach größeren chirurgischen Eingriffen entwickeln 15 bis 50 % der über 40-jährigen Patienten eine Thrombose (16, 53, 54, 73, 74, 86, 122, 123, 130, 139, 144, 172, 193, 209, 211).

Die Gründe dafür dürften sowohl im veränderten Gerinnungsverhalten als auch in der gesteigerten Aggregationsneigung der Thrombozyten zu suchen sein.

Wichtige Faktoren sind dabei ferner die Schwere der Gefäßläsion und die pop weitgehende Immobilität der Patienten (122).

Schwere und Ausdehnung des Eingriffs sind dabei für die Entwicklung einer Thrombose entscheidend.

Untergeordnet bleibt, an welchen Organen und Körperteilen die Operation durchgeführt wird, mit Ausnahme orthopädischer Operationen, vor allen an der Hüfte, die mit einem besonders hohem TVT-Risiko einhergehen (28, 74, 101, 103, 108, 114, 115, 138, 193, 227, 244).

Auch die Dauer der Operation scheint von Bedeutung zu sein. Es konnte gezeigt werden, daß nach 60 Min. das Thromboserisiko zunimmt (86, 257, 285).

Tab. 2 präoperativ gestellte klinische Diagnosen

Anzahl und Art der klinisch gestellten Diagnosen
der Gruppe A sind der Gruppe B gegenübergestellt.

<u>Klinische Diagnose</u>	<u>Gruppe A</u>	<u>Gruppe B</u>
<u>Magen-Darm:</u>		
Cardia-Ösophagus-Carcinom	-	1
Hiatushernienrezidiv	1	-
Magen-Carcinom	5	6
Ulcus duodeni	2	2
Zustand nach Darmverschlingungen	1	-
Appendicitis perforata	0	2
Zustand nach Anus praeter	-	2
Colon-Carcinom	1	1
Sigma-Carcinom	2	2
Rektum-Carcinom	1	2
<u>Leber-Galle-Pankreas:</u>		
Leberzirrhose/Lymphom	-	1
Cholelithiasis/Choledocholithiasis	8	7
Pankreaskopf-Tumor	-	1
Pankreasfistel nach Nierencarcinom-Metastasen	-	1

	Gruppe A	Gruppe B
<u>Knochen:</u>		
Frakturen der oberen Extremität	1	1
Zustand nach Hüftendoprothese	-	1
Coxarthrose	7	1
Schenkelhalsfraktur	2	5
Oberschenkel tumor	-	1
Sprunggelenksfraktur	2	1
<u>Gefäße</u>		
arterielle Gefäßverschlüsse	3	1
Makroangiopathie bei Diabetes mell.	1	-
Mikroangiopathie, Gangrän li. Großzehe	1	-
<u>Übrige Diagnose:</u>		
Leistenhernie	6	2
Narbenhernie	1	1
Lymphoedem rechter Arm	1	-
Mamma-Carcinom	1	-
Nieren-Carcinom	-	1
Peniscarcinom	1	-
Oberarmhautmetastasen eines mal.Melanoms	1	-
Haemorrhoiden	2	2
	—	—
	51	46

Tabelle 3 zeigt die Operationsverfahren, die bei den Patienten der Gruppe A und B gewählt wurden. Vergleicht man die an den verschiedenen Organen und Körperteilen durchgeführten Operationen, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen. Besonders betont sei, daß in der Verteilung der hoch thrombosegefährdeten Eingriffe an den Knochen kein statistischer Unterschied besteht.

Die Operationsdauer in beiden Gruppen ist ebenfalls vergleichbar. Die mittlere Operationsdauer betrug in Gruppe A $104 + 8$ Min. und in der Gruppe B $98 - 8$ Min.

Über den Einfluß der Anästhesieverfahren liegen widersprüchliche Meinungen vor. Einige Autoren konnten mit phlebographischen Untersuchungen zeigen, daß im Rahmen einer Allgemeinnarkose der venöse Blutfluß in der unteren Extremität um 50 % reduziert wird und leiten daraus ein erhöhtes Thromboserisiko ab (55, 70, 208). Auf der anderen Seite scheint die Art der Anästhesie keinen Einfluß auf die Entstehung von Thrombosen zu haben. In einer Studie wurde zwischen "Narkose mit Muskelrelaxantien" und "Narkose ohne Muskelrelaxantien" bei kontrollierter Atmung unterschieden. Es zeigte sich, daß die Verwendung von Muskelrelaxantien das Thromboserisiko nicht erhöht (164).

In der vorliegenden Studie wurden alle Patienten in allgemeiner Intubationsnarkose, Spinalanästhesie oder in einer Kombination aus Intubationsnarkose und Periduralanästhesie operiert.

Tab. 3: Operationsverfahren

Anzahl und Art der durchgeführten Operationen in Gruppe A sind der Gruppe B gegenübergestellt.

Operation	Gruppe A	Gruppe B
<u>Magen:</u>		
Häring-Tubus-Implantation	-	1
Gastrektomie und Splenektomie	-	3
Billroth I	1	-
Billroth II	3	3
Selektiv Proximale Vagotomie	2	2
<u>Darm:</u>		
Appendektomie	-	2
Anus praeter-Verlegung, Dünndarmresektion	2	1
Anus praeter-Rückverlagerung	1	2
Whipple'sche Operation	-	1
Hemicolektomie	-	1
Rektumextirpation	1	2
<u>Galle-Pankreas-Milz:</u>		
Cholecystektomie	7	7
Choledochoduodenostomie	1	-
Pankreastumor-Resektion	-	1
Splenektomie/Tumorentfernung	-	1
<u>Gefäße:</u>		
Aortenbifurkationsprothese	1	-
Aortorenale Anastomose li. und Aortoreneraler Bypass re.	1	-

	Gruppe A	Gruppe B
<u>Knochen:</u>		
AO-Synthese - obere Extremität	1	1
Totalendoprothese - Hüftgelenk	8	5
AO-Synthese - Schenkelhals	1	1
AO-Synthese - Oberschenkel/Tumor- entfernung	-	1
Spongiosaplastik - Oberschenkel	-	1
AO-Synthese - Sprunggelenk	2	1
<u>Übrige Operationen:</u>		
Excision von Metastasen mit plasti- scher Deckung	1	-
Lymphoedemdrainage	1	-
Mamma-Probeexcision und Schnellschnitt	1	-
Probelaaparotomie	2	1
Fascia lata-Plastik/Nabelhernien-Revi- sion	2	2
Herniotomie	4	2
Hodenentfernung und Herniotomie	1	-
Abdominale Lippektomie	1	-
Nephrektomie	-	1
Haemorrhoidenextirpation	2	2
Lumbale Sympathektomie	3	1
	51	46

Die durchgeführten Anästhesieverfahren sind zusammenfassend in Tab. 4 dargestellt. Bei diesen Methoden ist die untere Extremität mit in die Narkose einbezogen.

Tab. 4: Anästhesieverfahren

Die für die einzelnen Operationen gewählten Anästhesieverfahren sind für Gruppe A und B vergleichend dargestellt.

Anästhesie	Gruppe A	Gruppe B
ITN	24	27
Spinalanästhesie	22	14
ITN + Periduralanästhesie	5	5

Am Abend vor dem Operationstag erhielten die Patienten 5 bis 10 mg Diazepam (Valium, Roche) oder 5 mg Nitrazepam (Mogadan, Roche). Etwa eine Stunde vor der Operation wurden die Patienten mit 0,5 bis 2 mg Atropin (Atropinsulfat, Delta-Pharma) und 2,5 mg Droperidol + 0,05 mg Fentanyl (Thalamonal, Janssen) prämediziert. Die Dosierung dieser Pharmaka erfolgte entsprechend dem Körpergewicht. Patienten mit Herzinsuffizienz oder Bronchialasthma erhielten als Prämedikation bis zu 25 mg Promethazin (Atosil, Bayer) und bis zu 100 mg Pethidin (Dolantin, Hoechst), um die atemdepressorische Wirkung des Fentanyl zu vermeiden.

Bei der Intubationsnarkose und der Neuroleptanalgesie wurde die Narkose mit 100 bis 375 mg Thiopental-Natrium (Trapanal, Byk Gulden) eingeleitet.

Zur Intubation wurden etwa 0,1 mg/kg Körpergewicht Succinyl-dicholin (Lysthenon, Hormon Chemie München GmbH) als Kurzzeit-relaxans intravenös injiziert. Die Langzeitrelaxation erfolgte mit 0,1 mg/kg Körpergewicht Pancuroniumbromid (Pancuronium-"Organon", Organon Teknika).

Zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Intubationsnarkose sowie zur Neuroleptanästhesie atmete der Patient ein O₂/N₂ Gemisch. Die Analgesie wurde durch die fraktionierte Gabe von bis zu 7,5 mg Droperidol (Dihydrobenzperidol, Janssen) und 0,5 bis 3,5 mg Fentanyl (Fentanyl, Janssen) erreicht.

Die Spinalanästhesie wurde ebenfalls in typischer Weise durchgeführt. Dabei wurde 4 %iges Mepivacain "hyperbar" (Meaverin, ICN) unter Zusatz von Phenylevrin (Neosynevrine, Winthrop) sub-arachnoidal injiziert.

Die mittlere Anästhesiedauer lag in Gruppe A bei 141 ± 10 Min., in Gruppe B bei 140 ± 9 Min. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ergibt sich weder für das Anästhesieverfahren, noch für die Anästhesiedauer ($0,9 > p > 0,8$).

2.6. Mechanische Maßnahmen zur pop Thromboseprophylaxe

Immobilität ist seit langem als Risikofaktor für TVT bekannt. Dies wird bestätigt durch Untersuchungen an gelähmten Patienten, die wohl das extremste Beispiel einer Immobilisation darstellen. Bei diesen Patienten tritt in nahezu 60 % der Fälle innerhalb von 10 Tagen nach dem Ereignis, das zur Lähmung führte, eine Thrombose auf (49, 58, 59, 267, 280).

Pathogenetisch spielt der Tonusverlust der venösen Rückstrombahn als Folge der Muskelinaktivität eine entscheidende Rolle (206). Die dadurch bedingte Strömungsverlangsamung führt über eine Aggregation der Thrombozyten zu einer Thrombusbildung, vor allem an Stellen besonders langsamer Strömung, etwa in der Tiefe der Taschen von Venenklappen oder im toten Strömungswinkel einmündender Zuflüsse (197).

Frühmobilisation, Krankengymnastik im Bett, Kreislaufgymnastik, Kompressionsverbände, Hochlagerung der unteren Extremitäten, sowie intensive Physiotherapie werden als mechanische Verfahren zur Verhütung thromboembolischer Komplikationen in der Chirurgie empfohlen.

In Tabelle 5 ist die durchgeführte pop Nachbehandlung zur Verhütung von Thrombosen zusammenfassend dargestellt.

Alle Patienten der Gruppe A, sowie der Gruppe B wurden ausnahmslos diesem Routineprogramm unterzogen.

Tab. 5: Mechanische Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe
Routinemäßig durchgeführte mechanische Maßnahmen zur Verhütung pop thromboembolischer Komplikationen sind vergleichend für die Patienten der Gruppe A und B dargestellt.

	Gruppe A	Gruppe B
KG im Bett und Kreislaufgymnastik	50	46
Frühmobilisation	38	36
Kompressionsverbände	27	32
Hochlagern d. unteren Extremitäten	51	46

2.7. Volumensubstitution und Medikamente

Im Rahmen der prä-, intra- und post Infusionstherapie erhielten die Patienten kristalloide Infusionslösungen, kolloidale Infusionslösungen und Transfusionen mit Vollblut.

Das Volumen der Infusionslösungen sowie das Volumen des transfundierten Vollblutes, das den Patienten vor der Operation, intraop und an den post Tagen verabreicht wurde, ist in den Tabellen 6, 7 und 8 vergleichend für Gruppe A und B dargestellt. Die Anzahl der Patienten, die an den entsprechenden Tagen Infusionen bzw. Transfusionen erhielten, kann ebenfalls aus den Tabellen entnommen werden.

Im Beobachtungszeitraum wurden folgende Infusionslösungen verabreicht:

a. Kristalloide Infusionslösungen:

Aminofusin 10 % KH-frei (Pfrimmer, Erlangen)
 Aminosteril KE 800 (Fresenius, Bad Homburg)
 Glukose 5,7 % bzw. 10 % (Apotheke, Universität München)
 Kochsalzlösung 0,9 % (Fresenius, Bad Homburg)
 Laevulose 5 % bzw. 10 % (Apotheke, Universität München)
 Mannit-Lösung 10 % (Boehringer, Mannheim)
 Ringerlactat (Apotheke, Universität München)
 Ringerlösung (Apotheke, Universität München)
 Sorbitlösung 5 % (Apotheke, Universität München)
 Triofusin E 1000 (Pfrimmer, Erlangen)
 Tutofusin LC (Pfrimmer, Erlangen)

b. Kolloidale Infusionslösungen

Im Rahmen der kolloidalen Volumentherapie wurde 5 % bzw. 20 % Humanalbumin (5 g/100 ml bzw. 20 g/100 ml Humanalbumin in wässriger Lösung) verwendet.

Die statistische Auswertung ergab für den prä-, intra- und postop Zeitraum sowohl bezüglich der Anzahl der Patienten, die Infusionslösungen bzw. Vollblut erhielten, als auch bezüglich der Menge des durchschnittlich verabreichten Volumens zwischen den Gruppen A und B keinen signifikanten Unterschied.

Alle im Verlauf der Studie applizierten Medikamente wurden ständig für jeden einzelnen Patienten registriert. Bei der Zusammenstellung und anschließenden Auswertung der Medikation fand sich eine gleichmäßige Verteilung der verschiedenen Pharmaka in Gruppe A und B.

Es wurde sorgfältig darauf geachtet, daß Medikamente, die zu unerwünschter Überschneidung mit den Thromboseprophylaktika geführt hätten, nicht verordnet wurden. Konnte dies nicht verhindert werden, so wurden die betroffenen Patienten aus der Studie ausgeschlossen.

Die verabreichten Medikamente konnten entsprechend der Klassifikation der Roten Liste (232) folgenden Pharmakagruppen zugeordnet werden:

- 04 - Analeptika
- 05 - Analgetika, Antirheumatika
- 10 - Antibiotika

- 11 - Antidiabetika
- 16 - Antihypertonika
- 22 - Antiphlogistika
- 23 - Antitussiva, Expektorantia
- 27 - Bronchospasmolytika
- 29 - Cholinergika
- 30 - Kortikoide
- 35 - Diuretika
- 48 - Hypnotika, Sedativa
- 52 - Kardiaka
- 54 - Koronarmittel
- 58 - Lokalanästhetika
- 76 - Spasmolytika
- 83 - Vitamine

Tab. 6: Kristalloide Infusionslösungen

Die Menge der pro Tag infundierten kristalloiden Infusionslösungen in ml ist als Mittelwert mit SEM-Wert vergleichend für Gruppe A und B angegeben.

(n) gibt die Zahl der Patienten an, die pro Tag eine Infusion erhielten.

Tag	Gruppe A	Gruppe B
	Infusionsmenge (ml) Patienten (n)	Infusionsmenge (ml) Patienten (n)
- 1	2250 $\pm$ 217 (4)	2125 $\pm$ 110 (8)
intraop	1099 $\pm$ 13 (51)	1375 $\pm$ 12 (46)
0	2288 $\pm$ 16 (50)	2553 $\pm$ 21 (43)
1	2687 $\pm$ 23 (38)	2993 $\pm$ 23 (36)
2	2934 $\pm$ 26 (29)	2987 $\pm$ 21 (31)
3	2583 $\pm$ 34 (23)	2878 $\pm$ 34 (27)
4	2633 $\pm$ 42 (18)	2563 $\pm$ 59 (23)
5	2580 $\pm$ 53 (10)	2860 $\pm$ 53 (15)
6	2572 $\pm$ 105 (7)	2521 $\pm$ 75 (14)

Tab. 7: Kolloidale Infusionslösungen

Die Menge des pro Tag infundierten Humanalbumins in g (5 %iges bzw. 20 %iges Humanalbumin = 5 g/100 ml bzw. 20 g/100 ml) ist als Mittelwert mit SEM-Wert vergleichend für Gruppe A und B angegeben.

(n) gibt die Zahl der Patienten an, die pro Tag eine Infusion erhielten.

Tag	Gruppe A	Gruppe B
	Infusionsmenge (g) Patienten (n)	Infusionsmenge (g) Patienten (n)
- 1	-	23,8 $\pm$ 1,3 (4)
intraop	21,8 $\pm$ 4,3 (8)	24,8 $\pm$ 2,6 (22)
0	21,6 $\pm$ 1,2 (20)	25,9 $\pm$ 2,9 (11)
1	25,2 $\pm$ 3,3 (14)	30,8 $\pm$ 5,7 (12)
2	25,2 $\pm$ 3,8 (12)	33,3 $\pm$ 6,4 (10)
3	24,4 $\pm$ 3,3 (8)	34,6 $\pm$ 8,4 (6)
4	22,5 $\pm$ 2,2 (5)	31,9 $\pm$ 11,4 (4)
5	-	20,8 $\pm$ 4,2 (3)
6	-	22,5 $\pm$ 2,5 (3)

Tab. 8: Bluttransfusionen

Die Menge des pro Tag transfundierten Blutes in ml ist als Mittelwert mit SEM-Wert bzw. ohne Mittelwertberechnung vergleichend für Gruppe A und B angegeben.

(n) gibt die Zahl der Patienten an, die pro Tag eine Transfusion erhielten:

Tag	Gruppe A	Gruppe B
	Transfusionsmenge (ml) Patienten (n)	Transfusionsmenge (ml) Patienten (n)
- 1	-	1000 (1)
intraop	1300 / 1500 (2)	350 + 49 (8)
0	1150 + 75 (4)	719 + 39 (8)
1	1000 / 500 (2)	1000 / 1000 (2)
2	-	917 + 173 (3)
3	-	500 (1)
4	-	1000 (1)
5	1000 (1)	-
6	-	2500 (1)

3. Dextran 60 und Heparin DHE in der Prophylaxe der TVT

Dextran 60 und Heparin DHE werden zur postoperativen Thromboseprophylaxe eingesetzt, da sie die Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen signifikant senken.

Die antithrombotischen Eigenschaften beider Medikamente beruhen auf unterschiedlichen Wirkungsmechanismen.

3.1. Wirkungsmechnismen von Dextran und Heparin-DHE in der Prophylaxe der TVT

3.1.1. Wirkungsmechanismus von Dextran 60

Dextran ist ein Glukosepolymer, das durch die Wirkung eines Enzyms von *Bacterium Leuconostoc mesenteroides* aus Saccharose entsteht (99, 219, 220),. Bei Verwendung des Stammes B 512 sind die Glukosemoleküle zu 90 % in Form einer 1 : 6 alpha-Glykosid-Bindung kettenförmig verbunden, so daß die Verzweigung gering bleibt (148). Natives Dextran besitzt ein Molekulargewicht bis zu 100 Millionen. Durch partielle Säurehydrolyse und Fraktionierung kann das Molekulargewicht auf eine Größenordnung von 10.000 bis mehreren 100.000 reduziert werden (134).

Nach heutigem Wissen beruht der spezifische Effekt von Dextran auf einer vorübergehenden Beeinflussung der Struktur und der Funktion von Faktor VIII, dem antihaemophilen Faktor A (6, 174).

Faktor VIII hat ein Molekulargewicht von etwa 2 Millionen und besteht aus drei Untereinheiten mit unterschiedlicher Funktion:

- a. aus einem hochmolekularem Trägereiweiß mit antigenen Eigenschaften
- b. aus einem niedermolekularen gerinnungsaktiven Anteil, der bei Hämophilie A fehlt oder unverändert ist
- c. aus dem Ristocetin-Cofaktor (von Willebrand-Faktor), der die Adhäsivität der Plättchen erhöht und die Entstehung des primären Plättchenthrombus begünstigt (3, 6, 7, 109, 134, 174).

Dextran 60 senkt deutlich den von Willebrand-Faktor und die Faktor VIII-Antigenaktivität, läßt aber den gerinnungsaktiven Anteil unbeeinflusst (1, 3, 4, 6, 7, 8, 174).

Aus dieser spezifischen Wirkung von Dextran resultiert die verminderte Plättchenadhäsivität und -aggregation (1, 3, 6, 134).

Weitere antithrombotische Eigenschaften von Dextran:

1. Dextran senkt den Hämatokrit und damit die Blutviskosität durch Hämodilution. Das Stromzeitvolumen wird vor allem auf der venösen Seite der Zirkulation erhöht (2, 4, 89, 100, 136, 187).
2. Dextran bildet auf der Gefäßintima und auf den zellulären Elementen des Blutes eine monomolekulare Schicht. Dies bewirkt eine verminderte Haftfähigkeit der Thrombozyten an der Gefäßwand (8, 15, 27, 48, 90, 233).
3. Dextran vermindert die Freisetzung von Plättchenfaktor 3, Plättchenfaktor 4 und ADP (6, 47, 61, 135, 192).
ADP regt die Adhäsion und Aggregation von Plättchen im strömenden Blut an, PF 3 und PF 4 aktivieren die Gerinnungsfaktoren im endogenen System und sind für die Prothrombinaktivierung verantwortlich (199, 216, 272, 273, 283).
4. Dextran bewirkt eine deutlich schnellere Polymerisation des Fibrins durch Thrombin. Die Fibrinfäden weisen eine andere Struktur auf: sie sind dicker, das Netzwerk ist grobmaschiger und die Zugfestigkeit ist herabgesetzt. Dadurch wird die mechanische Stabilität des Thrombus vermindert (68, 103, 158, 200, 264).
5. Dextran aktiviert in hohen Dosen (≥ 10 g/l Plasma) (1)

die körpereigene Fibrinolyse über Plasmin mit Auftreten von gerinnungshemmenden Spaltprodukten (1, 40, 50, 98, 104, 161, 264). Mit Dosen bis zu 1,5 g/kg Körpergewicht und Tag (entsprechend ca. 20 g/l Plasma) treten jedoch keine Blutungskomplikationen und keine mit Routinemethoden erfassbaren Veränderungen im Gerinnungssystem auf (6, 61, 100, 282).

3.1.2. Wirkungsmechanismus von Heparin-DHE

Heparin ist ein Mukopolysaccharid mit einem Molekulargewicht von ca. 20.000, das aus Sulfonylaminoglukose und Schwefelsäureestern der Glukuronsäure aufgebaut ist. Es wird physiologischerweise in Mastzellen und Lungenmegakaryozyten gebildet und in den Granula basophiler Granulozyten gespeichert.

Nach heutigem Wissen aktiviert Heparin den Faktor Xa J, einen natürlich vorkommenden Plasmaprotease-Inhibitor (MG 63.000), der identisch ist mit Antithrombin III und Heparin-Cofaktor (10, 284, 291, 292, 293, 294, 298).

Der Inhibitor bewirkt über eine verstärkte Bindung, nicht über eine gesteigerte Synthese, eine beschleunigte Neutralisation des aktivierten Faktors X (80). Dieser Effekt kommt einer Verschiebung von Hyperkoagulabilität in Normokoagulabilität gleich, vorausgesetzt, Heparin wird appliziert *b e v o r* das Gewebetrauma und somit die Aktivierung des Gerinnungsablaufes stattgefunden hat. Die gleichen Dosen, verabreicht nachdem das Trauma den Faktor X aktiviert hat, sind unwirksam (209).

Dies unterstreicht die Notwendigkeit eine antithrombotische Prophylaxe bereits präoperativ zu beginnen.

Heparin greift auch an mehreren anderen Stellen im Gerinnungssystem ein:

1. Reduktion der Plättchen-Adhäsivität (204).
2. Hemmung der Faktoren V (Proakzelerin) und IX (Antihaemophiler-Faktor B)

3. Hemmung der Plasma- und Gewebsthrombokinasen (Faktor III)

Diese Reaktionen scheinen jedoch für die antithrombotische Wirkung des Heparins eine geringere Bedeutung zu besitzen.

Die Angriffspunkte des Heparin im Gerinnungssystem sind zusammenfassend in Abbildung (3) wiedergegeben.

Dihydroergotamin (DHE) ist ein hydriertes Mutterkornalkaloid aus der Reihe der Ergotamine und setzt sich aus einem Lysergsäure-Rest (261) und einer Peptidkomponente zusammen (125, 215, 258). DHE ist ein α -Adrenorezeptorenblocker und mit sympathikomimetischer "intrinsic-activity", d.h., es zeigt neben der Sympathikolyse auch eine direkte konstringierende Wirkung auf die glatte Muskulatur der Kapazitätsgefäße (153, 154, 198, 262).

Durch die Zunahme des Venentonus erhöht sich die Strömungsgeschwindigkeit in den Beinvenen um fast 200 % (195, 228), der periphere Widerstand und die Kapillarfiltration hingegen bleiben nahezu unbeeinflusst (36, 145, 155).

Unter Berücksichtigung der thrombogenetischen Faktoren Hyperkoagulabilität und Hämostase und des Therapieprinzips von Heparin und DHE scheint es nur konsequent, die Thromboseembolie-Prophylaxe mit einer Kombination aus Heparin und DHE durchzuführen.

Es liegt eine Reihe von Studien über die Prophylaxe der TVT bei kombinierter Anwendung von Heparin und DHE (5.000 I.E.

Heparin + 0,5 mg DHE, 2 x tgl. s.c.) vor. In diesen Studien war die Gabe der Kombination der alleinigen Gabe von Heparin überlegen (44, 45, 46, 127, 146, 147, 155, 156, 163, 238, 245, 286).

3.2. Vergleich der Wirksamkeit von Dextran 60 und Heparin- DHE in der Prophylaxe der TVT

In der vorliegenden Arbeit wurden Dextran 60 und Heparin DHE hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in der postoperativen Thromboseprophylaxe verglichen.

Die Häufigkeit aufgetretener TVT gilt als Maß für die Wirksamkeit einer durchgeführten Prophylaxe.

Die TVT wurden mit dem ^{125}J -Radiofibrinogentest dokumentiert.

3.2.1. Ergebnisse des ^{125}J -Radiofibrinogentests

3.2.1.1. Inzidenz der TVT

Zur statistischen Auswertung der TVT-Inzidenz in den Gruppen A und B standen insgesamt 97 Patientenprotokolle zur Verfügung, die die vorausgesetzten Forderungen der Studie erfüllten. Einzelheiten zur Sicherung der Diagnose einer TVT siehe Punkt 6 a.

Von den 51 Patienten der Gruppe A erkrankten sieben Patienten innerhalb des pop Beobachtungszeitraumes von acht Tagen an einer TVT. Dies entspricht einer TVT-Inzidenz von 13,7 %.

Von den 46 Patienten der Gruppe B erkrankten zwei Patienten innerhalb des pop Beobachtungszeitraumes von acht Tagen an einer TVT. Dies entspricht einer TVT-Inzidenz von 4,35 %.

Diese Ergebnisse sind zusammenfassend in Tabelle 9 dargestellt.

Bei der Auswertung ergibt sich statistisch kein signifikanter Unterschied der TVT-Inzidenz zwischen den Gruppen A und B ($0,2 > p > 0,1$).

Dieses Ergebnis bedeutet, daß sowohl Dextran 60 als auch Heparin-DHE pop thromboembolische Komplikationen gleich wirksam verhüten können.

Tab. 9: TVT-Inzidenz

Die Häufigkeit aufgetretener TVT ist in Absolut- und Prozentwerten für Gruppe A im Vergleich zur Gruppe B dargestellt.

	Gruppe A	Gruppe B
Gesamtzahl	51	46
TVT (absolut)	7	2
TVT (%)	13,70	4,35

3.2.1.2. Zeitliches Auftreten der TVT

Bei beginnender Thrombose wurde eine gegenüber benachbarten Punkten des gleichen Beines um 20 % oder mehr erhöhte Radiofibrinogenaktivität registriert.

Eine TVT wurde diagnostiziert, wenn dieser Befund nach 24 bis 48 Stunden bestätigt werden konnte.

Aus Tabelle 10 kann entnommen werden an welchen pop Tagen die TVT in Gruppe A bzw. Gruppe B aufgetreten sind.

Tab. 10 Zeitliches Auftreten der TVT

Die diagnostizierten TVT sind dem pop Tag, an dem sie entstanden zugeordnet.

pop Tag	1	2	3	4	5	6	7
TVT in Gruppe A	3	1	1	1	-	-	1
TVT in Gruppe B	-	-	-	-	-	1	1
Gesamt	3	1	1	1	-	1	2

Von den in Gruppe A aufgetretenen sieben TVT entwickelten sich drei am 1. Tag nach der Operation, je eine weitere wurde am 2., 3., 4. und 7. pop Tag diagnostiziert.

Dieser Befund deckt sich mit Untersuchungen in denen gezeigt werden konnte, daß die ersten Anzeichen einer TVT in der Hälfte aller Fälle bereits während eines operativen Eingriffes oder zumindest am 1. post Tag nachweisbar sind. Bei den restlichen 50 % liegt der Thrombosebeginn zwischen dem 3. und 7. post Tag (206).

Von den in Gruppe B aufgetretenen TVT entwickelte sich je eine Thrombose am 6. bzw. 7. post Tag.

Dieser Befund deckt sich mit kürzlich durchgeführten Untersuchungen über das zeitliche Auftreten von TVT nach Heparin-DHE-Prophylaxe. Nur ca. 20 % aller Thrombosen entstanden bei präop. begonnener Prophylaxe am 1. post Tag (45). Durchschnittlich entwickelten sich die Thrombosen erst zwischen dem 5. und 6. Tag nach der Operation (146, 237).

3.2.1.3. Lokalisation der TVT

Alle im Verlauf der Studie aufgetretenen TVT entstanden ausschließlich in den Venen der Unterschenkel. Die höchste lokale Radiojodaktivität fand sich über den Punkten 6 bis 10. Die Venen der Unterschenkel sind als häufigster Entstehungsort tiefer Venenthrombosen seit langem bekannt (30, 93, 207, 227, 244).

Alle diagnostizierten TVT fanden sich nur einseitig. In Gruppe A traten fünf Thrombosen im rechten Unterschenkel und zwei Thrombosen im linken Unterschenkel auf. In Gruppe B fanden sich beide Thrombosen im rechten Unterschenkel.

Werden alle pathologischen Werte der einzelnen Meßpunkte summiert, ergibt sich über den beiden Punkten 8 und 9 in der Wadenmitte ein eindeutiger Gipfel. Die Lokalisationspunkte der TVT in Gruppe A und B sind zusammenfassend in Abbildung 4 dargestellt.

Abb. 4

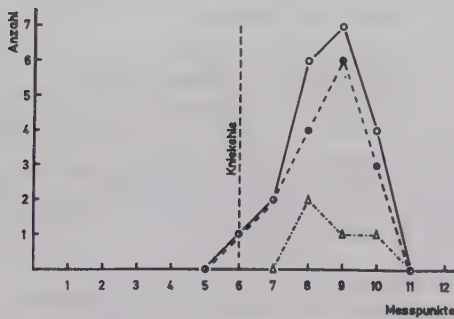
Lokalisation der TVT

Für jeden Meßpunkt sind alle während der Beobachtungszeit festgestellten pathologischen Meßwerte summiert und vergleichend für Gruppe A und B dargestellt, Pro Thrombose können je nach Ausdehnung mehrere Punkte erscheinen.

Gruppe A ● - - - - - ●
 Gruppe B △ - - - - - △
 Gesamt ○ ————— ○

LOKALISATIONSPUNKTE DER TVT

Gruppe A - - - - - Gruppe B - - - - - Gesamt ———



3.2.1.4. Klinischer Verlauf bei manifester TVT

Bei Patienten, die an einer TVT erkrankten, wurde zur Dokumentation der Thrombose eine Phlebographie durchgeführt und der klinische Verlauf festgehalten.

Gruppe A:

Patient Nr. 09 W.E.: 74 Jahre, männlich

Diagnose	:	Makroangiopathie bei Diabetes mellitus
Operation	:	Beidseitige lumbale Sympathektomie
Operationsdauer	:	50 Minuten
Anästhesie	:	Spinalanästhesie (70 Minuten)

Am 1. pop Tag wird der RFT über der Wade des rechten Unterschenkels positiv. In den folgenden Tagen steigt die Aktivität weiter an. Die Diagnose ist gesichert. Eine Phlebographie wurde angefertigt (Abb. 5).

Patient Nr 29 R.J.: 82 Jahre, weiblich

Diagnose	:	Coxarthrose links
Operation	:	Totale Endoprothese links
Operationsdauer	:	1 Stunde 35 Minuten
Anästhesie	:	Spinalanästhesie (2 Stunden 20 Minuten)

Am 1. pop Tag wird der RFT über der Wade des rechten Unterschenkels positiv. In den folgenden Tagen steigt die Aktivität weiter an. Da die Patientin nicht transportfähig war, wurde die Phlebographie erst 10 Tage später durchgeführt.

Phlebographischer Befund: Die Venae fibulares weisen über weite Strecken eine frischere Thrombosierung auf, eine beginnende Kollateralisierung ist bereits zu erkennen. Die Thrombosierung endet im distalen Drittel der Vena poplitea.

Patient Nr. 67 B.M.: 66 Jahre, weiblich

Diagnose : Zottenadenom im Rectum
 Operation : Zottenabtragung
 Operationsdauer : 45 Minuten
 Anästhesie : Spinalanästhesie (1 Stunde 30 Minuten)

Am 1. postoperativen Tag wird der RFT über der Wade des re. Unterschenkels positiv. In den folgenden Tagen steigt die Aktivität an.

Phlebographischer Befund: Ca. 3 cm lange, frische Venenthrombose im distalen Drittel des re. Unterschenkels, vermutlich im Bereich einer Vena fibularis.

Patient Nr. 81 S.M.: 57 Jahre, weiblich

Operativer Befund : Coxarthrose rechts
 Operation : Totalendoprothese rechts
 Operationsdauer : 1 Stunde 50 Minuten
 Anästhesie : Spinalanästhesie (2 Stunden 50 Minuten)

Am 3. postoperativen Tag wird der RFT über der Wade des re. Unterschenkels positiv. In den folgenden Tagen steigt die Aktivität an. Die Phlebographie wurde am 7. postoperativen Tag durchgeführt (Abb. 6).

Abb. 5

Phlebographie des Patienten Nr. 09 W.E.

Nachweis von teils frischen, langstreckigen Thromben in tiefen Unterschenkelvenen, die größtenteils von Kontrastmittel umflossen werden. Nach proximal sind die Beinvenen frei.

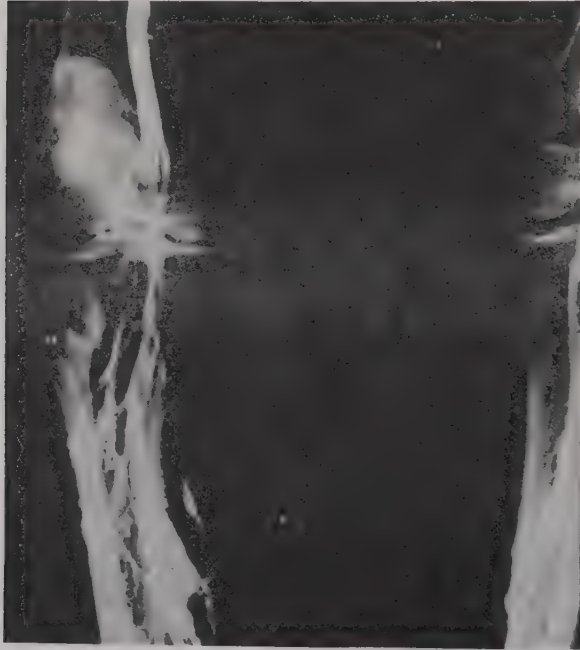


Abb. 6

Phlebographie des Patienten Nr. 81 S.M.

In der Mitte des rechten Unterschenkels in einer Vena peronea erkennt man einen etwa 6 cm langen, kontrastmittelumflossenen frischen Thrombus.



Patient Nr. 89 R.A.: 49 Jahre, weiblich

Diagnose	: Zustand nach medialer Schenkelhalsfraktur links
Operation	: AO-Synthese
Operationsdauer	: 1 Stunde 5 Minuten
Anästhesie	: Spinalanästhesie (1 Stunde 35 Minuten)

Am 4. postoperativen Tag wird der RFT über der Wade des li. Unterschenkels positiv. In den folgenden Tagen steigt die Aktivität weiter an.

Die Phlebographie wurde am 5. postoperativen Tag durchgeführt.

Phlebographischer Befund: Am li. Unterschenkel zeigt sich ein Gefäßabbruch unterhalb der Vena poplitea, der einer frischen Beinvenenthrombose in einer Vena tibialis posterior entspricht.

Patient Nr. 119 B.R.: 42 Jahre, weiblich

Diagnose	: Zustand nach Ovarial-Ca
Operation	: Laparotomie, Anus praeter - Korrektur
Operationsdauer	: 4 Stunden 20 Minuten
Anästhesie	: Intubationsnarkose (4 Stunden 45 Minuten)

Am 7. postoperativen Tag wird der RFT isoliert über dem li. Knie positiv. Weitere Kontrollen ergeben einen starken Aktivitätsanstieg.

Eine Phlebographie konnte wegen des schlechten Allgemeinzustandes der Patientin nicht durchgeführt werden.

Patient Nr. 132 Z.J.: 69 Jahre, männlich

Diagnose	: Magen-Carcinom
Operation	: Billroth II
Operationsdauer	: 3 Stunden
Anästhesie	: Intubationsnarkose (4 Stunden 10 Minuten)

Am 2. postoperativen Tag wird der RFT über der Wade des re. Unterschenkels stark positiv. In den folgenden Tagen steigt die Aktivität weiter an. Am 5. postoperativen Tag wurde die Phlebographie durchgeführt.

Phlebographischer Befund: Nachweis einer massiven Abflußbehinderung in der Mitte des re. Unterschenkels. Es stellt sich eine ca. 7 cm lange, frische Venenthrombose, vermutlich einer Vena tibialis posterior dar.

Gruppe B:

Patient Nr. 103 W.J.: 59 Jahre, weiblich

Diagnose	: Schenkelhalsfraktur rechts
Operation	: AO-Synthese
Operationsdauer	: 50 Minuten
Anästhesie	: Spinalanästhesie (1 Stunde 25 Minuten)

Am 7. postoperativen Tag wird der RFT über der Wade des re. Unterschenkels stark positiv. Weitere Kontrollen ergeben eine hohe Aktivität über diesem Punkt.

10 Tage später wurde eine Phlebographie durchgeführt (Abb. 7).

Patient Nr. 141 N.H.: 45 Jahre, männlich

Diagnose	: Magen-, Colon-, Pankreas-Carcinom
Operation	: Gastrektomie, Pankreasteilresektion, Quercolonteilresektion, Splenektomie
Operationsdauer	: 3 Stunden 45 Minuten
Anästhesie	: Intubationsnarkose (4 Stunden 25 Minuten)

Am 6. postoperativen Tag wird der RFT über der Wade des re. Unterschenkels positiv. Weitere Kontrollen ergeben einen Aktivitätsanstieg.

Am 14. postoperativen Tag wurde eine Phlebographie durchgeführt.

Phlebographischer Befund: Nachweis eines frischen Thrombus im Bereich einer Communicansvene in der Mitte des re. Unterschenkels.

Abb. 7

Phlebographie des Patienten Nr. 103 W.J.

Massive frische Thrombose im rechten Unterschenkel,
besonders im Bereich der Vena tibialis posterior,
weniger stark auch im Bereich der Vena poplitea.



Bei nachgewiesener manifester Thrombose wurde unverzüglich die Therapie mit hohen Dosen Heparin intravenös per Perfusor eingeleitet.

Diese Patienten wurden jedoch aus der Studie nicht ausgeschlossen, die Messungen wurden bis zum Ende fortgesetzt und die Ergebnisse in der Auswertung berücksichtigt.

Gravierend ist die Beobachtung, daß kein einziger Patient, bei dem eine TVT diagnostiziert wurde, eine "typische" klinische Symptomatik zeigte, wie: Spontan- oder Druckschmerz, Fußsohlenschmerz (Payr'sches Zeichen), Spannungsschmerz bei Dorsalflexion des Fußes bei gestrecktem Knie (Homan'sches Zeichen), Schmerz bei Kompression (Lowenberg'sches Zeichen), Umfangsdifferenz der Wadenmuskulatur von 2 cm oder mehr bei Meßung an identischer Stelle, eine Rötung bzw. Zyanose der entsprechenden Extremität oder auch eine Erhöhung der Hauttemperatur - und daher alle Teilnehmer dieser Studie nicht mit Heparin behandelt worden wären.

3.3. Nebenwirkungen der Prophylaxe

Von einem idealen Thromboseprophylaktikum ist heute neben der Effektivität vor allem eine geringe Nebenwirkungsrate zu fordern. Bei fast allen bisher zur Thromboseembolieprophylaxe herangezogenen Substanzen sind Nebenwirkungen beschrieben worden. Bekannt sind bei Heparin verstärkte intraop und postop Blutungen sowie Allergien, bei Dextran anaphylaktoide Reaktionen.

3.3.1. Nebenwirkungen von Dextran 60

In der vorliegenden Studie traten nach Dextran 60 Infusion bei
k e i n e m Patienten ernsthafte Komplikationen auf.

Dennoch muß als Nachteil einer Thromboseprophylaxe mit Dextranen
das seltene Auftreten anaphylaktoider Reaktionen genannt werden
(80, 177, 178, 229).

Die Symptome erstrecken sich dabei von leichten Hautreaktionen,
wie Urtikaria oder Flush (Schweregrad I) über meßbare nicht
lebensbedrohliche kardiovaskuläre, gastrointestinale bzw. respi-
ratorische Störungen wie Tachycardie, Blutdruckabfall, Übelkeit,
Erbrechen oder Dyspnoe (Schweregrad II) bis zum Schock bzw. lebens-
bedrohlichen Spasmus der glatten Muskulatur (Schweregrad III) und
zum Herz- und/oder Atemstillstand (Schweregrad IV).

3.3.2. Nebenwirkungen von Heparin-Dihydroergotamin

Als Nebenwirkungen einer Heparin-Prophylaxe sind eine erhöhte intraop Blutungstendenz, pop Nachblutungen, Wundhaematome, Hae-matome und Schmerzen an der Injektionsstelle, sowie allergische Reaktionen beschrieben worden (17, 183, 217, 227, 235).

In der vorliegenden Studie wurden folgende Nebenwirkungen von Heparin DHE dokumentiert.

1. Intraop und pop Blutungen

Die Messung des intraop und pop Blutverlustes bereitet methodische Schwierigkeiten, die zurückzuführen sind auf:

- a. unterschiedliche Operationstechnik der einzelnen Chirurgen und eventuell intraop aufgetretene Blutungskomplikationen
- b. die zur exakten Volumenbestimmung des intraop abgesaugten Blutes nur unzureichende Skalierung des Auffangbehälters
- c. nicht meßbare Blutverluste in Operationstücher, Tupfer usw.
- d. ungenaue Meßbarkeit des Blutvolumens in den Auffangbeuteln der Redon-Drainagen.

In Tabelle 11 sind die intraop und pop aufgetretenen Blutverluste vergleichend für Gruppe A und B dargestellt. In der statistischen Auswertung ergab sich kein signifikanter Unterschied (intraop Blutverlust $0,4 \text{ } p \text{ } 0,3$ / pop Blutverlust $0,6 \text{ } p \text{ } 0,5$) zwischen beiden Gruppen.

Die Ergebnisse sind auf Grund der oben angegebenen methodischen Schwierigkeiten mit Zurückhaltung zu interpretieren.

Tab. 11 intraop und pop Blutverluste

Die Blutverluste (ml) sind als Mittelwert und SEM-Wert vergleichend für Gruppe A und B zusammengestellt. Die statistischen Grenzen wurden berechnet.

	Gruppe A	Gruppe B	statistische Grenzen
intraop Blutverlust (ml)	430 $\pm$ 9	530 $\pm$ 12	0,4 $\gg$ p $\gg$ 0,3
pop Blutverlust (ml)	270 $\pm$ 7	410 $\pm$ 11	0,6 $\gg$ p $\gg$ 0,5

2. Hämatombildung

Bei 78,3 % aller Patienten denen Heparin DHE subkutan injiziert worden war fanden sich an der Einstichstelle (Nabelbereich) Hämatome. Abbildung 8 zeigt ein typisches Beispiel.

Der Durchmesser der Hämatome wurde in cm gemessen. Bei 45,7 % der Patienten waren die Hämatome kleiner als 0,5 cm im Durchmesser, bei 26,1 % variierte die Größe zwischen 0,5 und 2,0 cm Durchmesser und bei 6,5 % der Patienten erreichten die Hämatome einen Durchmesser größer als 2 cm. Eine Zusammenstellung ist in Tabelle 12 wiedergegeben.

Parallel dazu wurde auch das Auftreten von Hämatomen an anderen Injektionsstellen (etwa zur intravenösen Applikation von Medikamenten oder Infusionen) und an Operationswunden gemessen, um eine eventuell er-

Abb. 8 Hämatome in der Nabelgegend nach subkutaner Injektion
von Heparin DHE

An jeder der vier Injektionsstellen findet sich ein
Hämatom unterschiedlicher Größe.



Tab. 12 Hämatombildung an der subkutanen Injektionsstelle
 Zusammenge stellt ist die Anzahl der Patienten, bei denen Hämatome der angegebenen Durchmesser aufgetreten sind.

Durchmesser (cm)	Patienten (n)	prozentual
0	10	21,7
0,5	21	45,7
0,5 - 2	12	26,1
2	3	6,5

höhe Blutungsbereitschaft des entsprechenden Patienten feststellen zu können.

Nur bei 19,6 % der Patienten traten an diesen Stellen Hämatome unterschiedlicher Größe auf. Bei nur einem Patienten fand sich an der Operationswunde ein Hämatom mit einem Durchmesser von größer als 2 cm.

Dieses Ergebnis zeigt, daß bei der gewählten Dosierung von Heparin DHE (2 x 5.000 I.E.) keine erhöhte Blutungsneigung besteht.

Als Besonderheit fiel bei Patient Nr. 33 am Operationstag und am 1. pop Tag starkes Nasenbluten auf. Die Patientin gab an, nicht unter Nasenbluten zu leiden.

3. Schmerzintensität und -dauer:

Die subkutane Injektion von Heparin DHE bereitete bei 60 % der Patienten Schmerzen unterschiedlicher Intensität und Dauer.

Davon gaben 46 % der Patienten geringe Schmerzen an, 14 % der Patienten klagten über intensive Schmerzen.

In 35 % der Fälle dauerten die Schmerzen länger als 1 Minute an, bei 25 % der Fälle hörten die Schmerzen nach ca. 1 Minute auf.

23 Patienten gaben Schmerzen nach den Injektionen bereits bis zum 1. pop Tag an. Bei 4 Patienten traten die Schmerzen erst zu einem späteren Zeitpunkt auf, nämlich am 4., 5., 9. und 14. pop Tag.

Besonderheiten:

Patient Nr. 136: Der Patient wollte ab dem 2. pop Tag wegen der heftigen Injektionsschmerzen die Medikation verweigern, konnte aber von der Notwendigkeit der Durchführung dieser Prophylaxe überzeugt werden.

Patient Nr. 84: Der Patient verweigerte ab dem 5. pop Tag die Medikation. Die Schmerzen hielten bei ihm von Injektion zu Injektion an, jede weitere Injektion potenzierte die Schmerzintensität. Der Patient mußte von der Auswertung ausgeschlossen werden. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde keine TVT diagnostiziert.

Patient Nr. 144: Der Patient erhielt Heparin DHE über den Beobachtungszeitraum hinaus, da ihn der Stationsarzt weiter für TWT-gefährdet hielt. Am 9. pop Tag verweigerte er wegen starker Schmerzen die Medikation. Nach Umstellung auf Heparin ohne DHE gab er keine Schmerzen mehr an.

Es ist festzustellen, daß die Schmerzen bei der subkutanen Injektion von Heparin DHE keinesfalls auf eine falsche Injektionstechnik zurückzuführen sind.

Die Injektionen wurden nur von geschultem Personal und exakt nach Vorschrift ausgeführt.

Die zahlreichen Injektionen wurden von den Patienten als ausgesprochen störend empfunden.

4. Allergische Reaktionen

Bei Patient Nr. 37 S.G. wurde am 3. pop Tag eine allergische Vaskulitis beobachtet. Die Diagnose wurde von dermatologischer Seite bestätigt.

Der Patient entwickelte am ganzen Körper punktförmige bis pfennigstückgroße petechiale Blutungen, Abbildung 9 und 10 zeigen die aufgetretenen Hauterscheinungen.

Allerdings konnte das Antibiotikum Klinomycin, das der Patient aufgrund einer pop entstandenen Pneumonie erhielt, als Ursache der Vaskulitis nicht sicher ausgeschlossen werden.

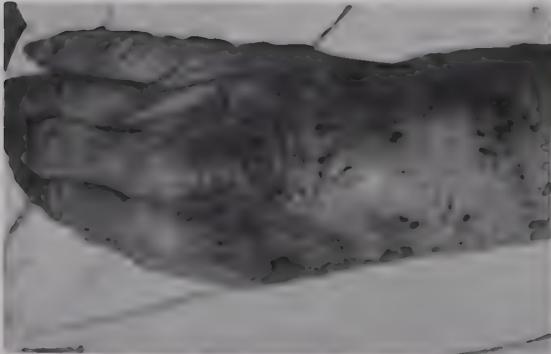
Sowohl Heparin DHE als auch Klinomycin wurden sofort vom Therapieplan abgesetzt.

Der Patient wurde, nachdem sich sein Zustand weiter verschlechterte, auf die Intensivstation der Chirurgischen Klinik verlegt. Der Patient wurde von der Studie ausgeschlossen, bis zu diesem Zeitpunkt war keine TVT nachweisbar.

Abb. 9, 10

Allergische Vaskulitis nach subkutaner Heparin
DHE-Applikation

multiple, punktförmige bis pfennigstückgroße petechiale Blutungen.



3.4. Autopsiebefunde

Im Verlauf der Studie starben in Gruppe A ein, in Gruppe B zwei Patienten. Um eine Lungenembolie als mögliche Todesursache auszuschließen, wurde bei jedem verstorbenen Patienten nach Möglichkeit eine Sektion durchgeführt.

Gruppe A:

Pat. Nr. 30 K.H.: 55 Jahre, weiblich

Die Patientin verstarb kurz nach einer durchgeführten Probelaparotomie.

Intraoperative Diagnose: Ausgedehnte Metastasierung bei Corpus uteri - Carcinom, Tumorkachexie.

Die Sektion der verstorbenen Patientin wurde von den Angehörigen verweigert.

Gruppe B:

Pat. Nr. 47 B.W.: 56 Jahre, männlich

Der Patient verstarb am 7. postoperativen Tag. Klinischer Befund: Zustand nach Nephrektomie und anschließender Radiatio 1974.

Operation: Whipple'sche Operation mit Hemicolektomie rechts.

Klinische Todesursache: Akutes Herzversagen, gastrointestinale Blutung, basale Pneumonie.

Die Sektion ergab keinen Hinweis auf eine Thrombose bzw. LE.

Pat. Nr. 99 R.L.: 81 Jahre, männlich

Der Patient verstarb am 4. postoperativen Tag.

Operativer Befund: Kardio-Oesophagus-Carcinom.

Als Pallativmaßnahme wurde ein Haring-Tubus eingelegt.

Klinische Diagnose: Metastasierendes Kardio-Carcinom, stenosierende Coronarsklerose, Bronchopneumonie.

Klinische Todesursache: Herz-Kreislauf-Versagen, terminale Niereninsuffizienz.

Die Sektion ergab keinen Hinweis auf eine Thrombose bzw. LE.

4. Untersuchungen über das Auftreten von TVT in Abhängigkeit von der Dextran-Konzentration im Plasma

Prophylaktische Dextraninfusionen stellen ein ausgezeichnetes, einfaches und billiges Mittel dar, pop thromboembolische Komplikationen zu verhüten.

In zahlreichen Studien wurde untersucht, in welcher Dosierung Dextran die Thromboseinzidenz signifikant zu senken vermag. Die Angaben variieren dabei je nach Studie zwischen 1 x 500 ml Dextran (133, 136) intraop infundiert bis zu 500 ml Dextran täglich über 12 Tage (74).

In den einzelnen Studien wurde jedoch Dextran allen Patienten in jeweils gleicher Dosierung verabreicht.

Dies bedeutet, daß bei der Dosierung von Dextran wichtige Parameter der einzelnen Patienten, insbesondere das Körpergewicht und damit das Verteilungsvolumen, die der Dosierung der meisten Medikamente zugrunde gelegt werden, unberücksichtigt bleiben.

Aus diesem Grunde liegen auch keine definitiven Ergebnisse vor, welche Dextrankonzentration in g/l Plasma in Relation zum Körpergewicht zur Verhütung von Thrombosen ausreicht.

Fest steht nur, daß Dextran in einer Konzentration bis 10 g/l Plasma zu keinen Blutungskomplikationen und zu keinen mit Routinemethoden fassbaren Veränderungen im Gerinnungssystem führt (6, 61, 66, 100, 282).

Die in diesem Kapitel beschriebenen Untersuchungen wurden mit der Fragestellung durchgeführt, ob sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von TVT und der Dextranskonzentration im Plasma nachweisen läßt.

Allen Patienten der Studie wurde Dextran in der unter Punkt B 5 beschriebenen Dosierung verabreicht. Den Patienten wurde in den unter Punkt B 5 angegebenen Zeiten Blut entnommen und die Dextranskonzentration im Plasma bestimmt (Experimentelle Einzelheiten siehe Punkt B 6.2.).

In Tab. 13 sind die mittleren Dextranskonzentrationen in g/l Plasma mit SEM-Wert für das Gesamtkollektiv (n=51) für Patienten ohne TVT (n=44) und für Patienten mit TVT (n=7) an den pop Tagen 1 bis 6 vergleichend angegeben.

Bei der statistischen Auswertung ergibt sich kein signifikanter Unterschied in der Dextranskonzentration im Plasma der Patienten zwischen den einzelnen Gruppen.

Am 1. pop Tag lag die Dextranskonzentration in allen drei Gruppen bei durchschnittlich 2,3 g/l Plasma.

Auffällig ist, daß bei der gewählten Dosierung die Dextranskonzentration vom 1. bis 6. pop Tag um etwa 50 % abnimmt.

Bei diesen Dextranskonzentrationen im Plasma konnte die Thrombose-rate signifikant gesenkt werden. Dieser Befund deckt sich mit anderen Ergebnisse (289).

Tab. 13 Dextrankonzentration der Pat. in Gruppe A

Die mittlere Dextrankonzentration mit SEM-Wert ist in g/l Plasma für das Gesamtkollektiv, für Patienten ohne TVT und für Patienten mit TVT angegeben. Die Dextrankonzentration wurde an den angegebenen pop Tagen bestimmt.

pop Tag	Gesamtkollektiv (n=51)	Pat. ohne TVT (n=44)	Pat. mit TVT (n=7)
1	2,31 $\pm$ 0,25	2,29 $\pm$ 0,22	2,48 $\pm$ 0,93
2	1,96 $\pm$ 0,17	1,93 $\pm$ 0,16	2,10 $\pm$ 0,54
3	1,81 $\pm$ 0,20	1,82 $\pm$ 0,23	1,74 $\pm$ 0,47
4	1,59 $\pm$ 0,15	1,58 $\pm$ 0,22	1,64 $\pm$ 0,39
5	1,41 $\pm$ 0,11	1,39 $\pm$ 0,12	1,52 $\pm$ 0,31
6	1,22 $\pm$ 0,08	1,23 $\pm$ 0,08	1,16 $\pm$ 0,23

Bezogen auf das mittlere Körpergewicht von 65,8 kg der Patienten in Gruppe A ergibt sich im Gesamtkollektiv folgende Relation zwischen der Dextrankonzentration im Plasma und dem Körpergewicht an den pop Tagen 1 - 6 :

1. pop Tag: 0,034 g/l Plasma pro kg KG
2. " " : 0,030 " " " " "
3. " " : 0,028 " " " " "
4. " " : 0,024 " " " " "
5. " " : 0,021 " " " " "
6. " " : 0,019 " " " " "

Dies bedeutet, daß eine Dextrankonzentration zwischen 0,035 g/l Plasma pro kg KG am 1. pop Tag und 0,019 g/l Plasma pro kg KG am 6. pop Tag zur Thromboseprophylaxe ausreicht.

Die Patienten, die eine TVT entwickelten, wurden einer genaueren Analyse unterzogen.

In Tabelle 14 ist die gemessene Dextrankonzentration (g/l Plasma) an den pop Tagen 1 bis 6 , das KG (kg) und die Körpergröße (cm) für jeden einzelnen TVT-Patienten aufgeschlüsselt. Zusätzlich wurde die ermittelte Dextrankonzentration in Relation zum Körpergewicht des entsprechenden Patienten gesetzt. Der Zeitpunkt des Auftretens einer TVT ist jeweils angegeben.

Legt man die Broca-Formel zur Berechnung des Idealgewichtes zugrunde (Körperlänge in cm - 100 = Sollgewicht in kg), so haben sechs der sieben untersuchten Patienten leichtes Untergewicht, ein Patient ist geringfügig übergewichtig.

Tab. 14

Dextrankonzentration (g/l Plasma) bei TVT Patienten

Die Dextrankonzentration an den pop Tagen 1 - 6 der TVT-Patienten der Gruppe A ist für jeden einzelnen Patienten in g/l Plasma angegeben und in Relation zum Körpergewicht gesetzt.

Größe und Gewicht werden präoperativ bestimmt.

Der Zeitpunkt des Auftretens einer TVT ist für den einzelnen Patienten gekennzeichnet. ()

Patienten	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Dextrankonzentration (g/l Plasma) am pop Tag						Dextrankonzentration/kg KG Tag (g/l Plasma) am pop Tag					
			1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Nr. 09 W.E.	80,0	170	<u>0,03</u>	0,20	0,41	0,53	0,66	0,62	<u>0,00038</u>	0,0025	0,0051	0,0066	0,0082	0,0077
Nr. 29 R.J.	50,0	165	<u>1,69</u>	2,60	2,57	2,68	2,70	1,44	<u>0,034</u>	0,052	0,051	0,054	0,054	0,029
Nr. 67 B.M.	56,6	161	<u>2,75</u>	<u>2,57</u>	1,42	1,21	1,30	0,61	0,049	<u>0,045</u>	0,025	0,021	0,023	0,011
Nr. 81 SCH.M.	52,0	166	<u>2,03</u>	<u>1,50</u>	<u>1,39</u>	1,14	1,17	1,13	0,039	0,029	<u>0,027</u>	0,022	0,022	0,022
Nr. 89 R.A.	56,0	172	1,74	2,00	1,64	<u>1,45</u>	1,29	1,14	0,031	0,036	0,029	<u>0,026</u>	0,023	0,020
Nr. 119 P.R.	50,0	168	<u>7,76</u>	4,75	3,72	3,42	2,65	2,33	0,16	0,095	0,074	0,068	0,053	0,047
Nr. 132 Z.J.	64,0	176	<u>1,36</u>	1,09	1,05	1,08	0,86	0,87	<u>0,021</u>	0,017	0,016	0,017	0,013	0,013

Bei vier TVT-Patienten wurden im Beobachtungszeitraum Dextrankonzentrationen gemessen, die den Werten des Gesamtkollektivs vergleichbar sind. Auch die errechnete Relation zum Körpergewicht zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zu jenen Werten, wie sie für das Gesamtkollektiv ermittelt wurden. Auffällig sind folgende Beobachtungen:

Bei Patient Nr. 09 W.E. wurden außerordentlich niedrige Dextrankonzentrationen im Plasma gemessen, obwohl dieser Patient Dextran in der vorgeschriebenen Dosierung erhalten hatte. Dieser Patient entwickelte bei einer Dextrankonzentration von 0,00038 (g/l Plasma)/kg KG am 1. pop Tag eine Thrombose.

Patient Nr. 119 P.R. zeigte vom 1. pop Tag an sehr hohe Dextrankonzentrationen im Plasma, obwohl auch diesem Patienten gleiche Mengen von Dextran infundiert worden waren. Die Dextrankonzentration sank bei diesem Patienten von 0,16 (g/l Plasma)/kg KG am 1. pop Tag auf einen Wert von 0,047 (g/l Plasma)/kg KG am 6. pop Tag ab. Die Konzentration am 6. pop Tag lag damit immer noch um das Dreifache über dem entsprechenden Mittelwert der Dextrankonzentration des Gesamtkollektivs.

Aus diesen Daten mag gefolgert werden, daß die Dextrankonzentration im Plasma nicht allein von der verabreichten Dextransosis abhängig ist. Offensichtlich wird die Dextrankonzentration im Plasma zusätzlich von individuellen Faktoren beeinflusst. Dabei könnten die Eliminationsgeschwindigkeit über die Nieren, der Abbau im retikuloendothelialen System der Leber oder auch eventuell im Plasma vorhandene Dextransen eine Rolle spielen.

Bei Patient Nr. 132 Z.J. wurde im gesamten pop Verlauf eine im Vergleich zum Gesamtkollektiv erniedrigte Dextrankonzentration gemessen. Dieser Patient entwickelte am 1. pop Tag bei einer Dextrankonzentration von 0,021 (g/l Plasma)/kg KG eine Thrombose. Dieser Wert liegt um ca. 40 % unter dem entsprechenden Wert des Gesamtkollektivs.

Ein Zusammenhang zwischen einer niedrigen Dextrankonzentration/kg KG und dem Auftreten einer TVT könnte bei der Analyse der Daten dieses Patienten vermutet werden. Bei der geringen Fallzahl läßt sich allerdings keine definitive Aussage machen.

5. Untersuchungen zum Faktor Xa-Inhibitor

Der Faktor X nimmt eine zentrale Stellung im Gerinnungssystem ein (s. Abb. 11).

Die unterschiedlichen kaskadenförmigen Reaktionsschritte des endogenen und exogenen Systems der Gerinnung konvergieren in einer Reaktion, in der Faktor X zu Faktor Xa aktiviert wird. In Anwesenheit von Faktor V, von Kalziumionen und Phospholipiden katalysiert Faktor Xa die Bildung von Prothrombin zum Thrombin.

Im menschlichen Plasma konnte ein Antagonist zu Faktor Xa, der Faktor Xa-Inhibitor, nachgewiesen werden (291, 296). Dieser Proteinase-Inhibitor ist ein alpha-2-Globulin mit einem MG zwischen 56.000 und 58.000. In einer Reihe von Studien wurde die Identität von Faktor Xa-J mit Antithrombin III bzw. Heparin-Cofaktor festgestellt (41, 92, 225, 248, 281, 294).

Die Wirkung des Inhibitors ist im Gerinnungssystem von entscheidender Bedeutung.

Ist das Gleichgewicht zwischen Inhibitor und Faktor Xa gestört, führt eine Erhöhung der Faktor Xa-Konzentration zur explosionsartigen Aktivierung von Prothrombin, im umgekehrten Fall bleibt die Bildung von Thrombin aus.

Kürzlich wurde über die Existenz eines Faktors (Anti-Xa J) berichtet, der offensichtlich Faktor Xa J im menschlichen Plasma hemmen kann (297).

5.1. Aktivität von Faktor Xa J im Verlauf der pop Phase in Gruppe A und B

Die in diesem Kapitel beschriebenen Untersuchungen wurden mit folgender Fragestellung durchgeführt:

Wie verhält sich die Aktivität von Faktor Xa J in der prä- bzw. pop Phase bei Patienten, bei denen im Beobachtungszeitraum keine TVT auftrat im Vergleich zu Patienten, bei denen eine TVT diagnostiziert werden konnte?

Die Aktivität von Faktor Xa J im Plasma wurde vergleichend sowohl mit dem Comprehensive- als auch mit dem Specific-Test des Phadecode XaJ-Essay als Gesamtaktivität und als spezifische Aktivität bestimmt.

Die präop gemessene Faktor Xa J-Aktivität im Plasma jedes einzelnen Patienten wurde als Ausgangswert auf 100 % festgelegt. Alle folgenden Meßwerte wurden auf diesen Referenzwert bezogen und in Prozent des Wertes ausgedrückt.

Ergebnisse in Gruppe A:

Den Patienten der Gruppe A wurde vom 1. bis zum 6. pop Tag Blut - wie unter Punkt B 5 beschrieben - entnommen und die Aktivitäten von Faktor Xa J im Plasma bestimmt. Der präop gemessene Wert diente als Referenz.

Die ermittelten Werte sind in Tabelle 15 getrennt für das Gesamtkollektiv (n=51), für die Patientengruppe ohne TVT (n=44), so-

wie für die Patientengruppe mit TVT (n=7) zusammenfassend dargestellt. Angegeben ist jeweils der Mittelwert und SEM-Wert.

Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigt sich für die spezifische Aktivität des Faktors Xal sowohl bei der Patientengruppe mit TVT, als auch bei der Patientengruppe ohne TVT ein gleichmäßiger Anstieg der Meßwerte vom 1. bis zum 6. pop Tag. Die Werte bei den Patienten ohne TVT steigen dabei von 90,2 % auf 107,6 % an.

Die spezifische Aktivität bei Patienten mit TVT steigt um 36,4 % von 83,5 % auf 119,9 %. Etwa am 2. pop Tag erreicht die spezifische Aktivität gleiche Werte wie in der Patientengruppe ohne TVT und liegt ab dem 4. pop Tag konstant um etwa 10 % über den Vergleichswerten.

Es fällt auf, daß die spezifische Aktivität von Faktor Xa J in der Patientengruppe mit TVT bis zum 1. pop Tag um nahezu 20 % im Vergleich zum Ausgangswert abgesunken ist. In weiterführenden Studien sollte mit mehreren weiteren Messungen in der Phase zwischen erster präop Messung und erstem pop Tag die spezifische Aktivität des Faktor Xa J genauer untersucht werden, zumal bekannt ist, daß sich TVT in einem hohen Prozentsatz der Fälle bereits intraop oder unmittelbar postop entwickeln. Mit diesen Messungen könnte geklärt werden, ob die von uns am 1. pop Tag gemessene spezifische Aktivität von Faktor Xa J tatsächlich die niedrigste spezifische Aktivität in dieser Phase darstellt, oder ob dieser Wert Ausdruck einer bereits wieder ansteigenden Aktivität von Faktor Xa J nach einem nicht ermittelten Aktivitätsminimum ist. Diese Ausführung ist im Zusammenhang mit den in Punkt D 5.2. gezeigten Ergebnissen zu interpretieren.

Die Auswertung der Gesamtaktivität des Faktors Xa I zeigt in der Patientengruppe ohne TVT etwa gleichbleibende Meßwerte in der pop Phase.

In der Patientengruppe mit TVT steigt die Gesamtaktivität ab dem 2. pop Tag deutlich an und erreicht am 4. pop Tag einen Plateauwert. Vom 3. pop Tag an liegen die ermittelten Werte etwa um 40 % über den Werten der Patientengruppe ohne TVT.

Die Patienten, die eine TVT entwickelten wurden mit der Diagnosestellung mit 420 E/Std. Heparin behandelt, das intravenös mit Hilfe des Perfusors appliziert wurde. Der Anstieg der Gesamtaktivität des Faktors Xa J in der Patientengruppe mit TVT ab dem 3. pop Tag mag auf diese Verordnung zurückzuführen sein.

Tab. 15

Faktor Xa J-Aktivität im Gesamtkollektiv, bei Patienten ohne TVT und bei Patienten mit TVT (Gruppe A)

Die Gesamtaktivität und die spezifische Aktivität des Faktors Xa I wurde mit dem Comprehensive- und mit dem Specific-Test des Phadecode Xa J-Essay bestimmt.

Die präop gemessene Aktivität wurde als Ausgangswert mit 100 % festgelegt. Alle folgenden Wertwerte wurden auf diesen Referenzwert bezogen und in Prozent des Wertes ausgedrückt.

Gruppe A

Proben	Gesamtkollektiv n = 51		Patienten ohne TVT n = 44		Patienten mit TVT n = 7	
	C-T	sp-T	C-T	sp-T	C-T	sp-T
II (1. pop Tag)	92,6 - 5,5 +	89,1 - 2,9 +	90,5 - 4,9 +	90,2 - 3,2 +	101,3 - 21,8 +	83,5 - 6,5 +
III (2. pop Tag)	95,7 - 4,6 +	93,6 - 2,9 +	95,8 - 5,1 +	94,4 - 3,1 +	94,7 - 9,8 +	91,1 - 9,2 +
IV (3. pop Tag)	100,9 - 5,3 +	103,1 - 3,0 +	94,1 - 5,2 +	103,1 - 3,4 +	132,6 - 13,2 +	102,9 - 5,3 +
V (4. pop Tag)	107,7 - 4,5 +	105,3 - 3,9 +	100,8 - 3,7 +	103,5 - 4,5 +	142,5 - 13,6 +	114,2 - 5,8 +
VI (5. pop Tag)	116,6 - 5,4 +	109,4 - 3,6 +	111,6 - 5,3 +	107,8 - 3,7 +	142,1 - 15,6 +	117,5 - 10,6 +
VII (6. pop Tag)	111,2 - 5,4 +	109,7 - 4,3 +	106,5 - 5,0 +	107,6 - 4,4 +	135,0 - 18,1 +	119,9 - 12,9 +

Ergebnisse in Gruppe B:

Den Patienten der Gruppe B wurde zwei Stunden nach der ersten subcutanen Injektion von Heparin DHE und an den pop Tagen 1, 3, 5, 7 Blut - wie unter Punkt B 5 beschrieben - entnommen und die Gesamtaktivität sowie die spezifische Aktivität von Faktor Xa J im Plasma bestimmt. Der präop gemessene Wert diente als Referenz. Die ermittelten Werte sind in Tabelle 16 getrennt für das Gesamtkollektiv (n=46), für die Patientengruppe ohne TVT (n=44), sowie für die Patientengruppe mit TVT (n=2) zusammenfassend dargestellt. Angegeben ist jeweils der Mittelwert und der SEM-Wert.

Die Auswertung der Ergebnisse der spezifischen Aktivität des Faktors Xa I zeigt bei der Patientengruppe ohne TVT während des Beobachtungszeitraumes nahezu konstante Werte.

Die beiden Patienten der Gruppe B, die eine TVT entwickelten, zeigten hingegen bis zum Auftreten der Thrombose einen Abfall der spezifischen Aktivität.

Bei Patient Nr. 103 sinkt die spezifische Aktivität von 120,0 % auf 97,0 %, bei Patient Nr. 141 fällt die spezifische Aktivität von 73,0 % auf 69,0 % und steigt bis zum 7. pop Tag rasch auf 85 % an.

Für die Gesamtaktivität des Faktors Xa I ergab die Auswertung bei der Patientengruppe ohne TVT in der pop Phase einen geringen Anstieg der Werte von 122,1 % auf 134,5 %.

Die zwei Patienten, die eine TVT entwickelten zeigten unterschiedliche Werte;

Patient Nr. 103 weist 2 Stunden nach subcutaner Injektion von Heparin DHE eine Gesamtaktivität von 158 % auf, die am 1. pop Tag auf 75 % abfällt und am 7. pop Tag - hier wurde die TVT diagnostiziert - wieder 149 % erreicht hatte.

Bei Patient Nr. 141 fällt die Gesamtaktivität bis zum 5. pop Tag kontinuierlich von 79 % auf 36 % ab. An diesem Tag wurde die TVT diagnostiziert. Am 7. pop Tag ist die Gesamtaktivität des Faktors Xa I wieder stark angestiegen und erreicht einen Wert von 112,0 %.

Einschränkend ist zu sagen, daß ein direkter Vergleich der Aktivitätskurve von Faktor Xa J bei Patienten mit TVT in Gruppe B mit den entsprechenden Ergebnissen in Gruppe A nicht möglich ist, da in Gruppe B nur zwei Patienten, in Gruppe A hingegen sieben Patienten an einer Thrombose erkrankten. Somit war in Gruppe A eine Mittelwertberechnung möglich, nicht aber in Gruppe B.

Allerdings zeigen - wie später beschrieben wird - die Aktivitätskurven einzelner Patienten mit TVT in Gruppe A einen ähnlichen Verlauf wie jene in Gruppe B.

Unter Berücksichtigung aller Werte, die im Gesamtkollektiv, bei der Patientengruppe ohne TVT und bei der Patientengruppe mit TVT jeweils für Gruppe A und B ermittelt wurden, läßt sich zusammenfassend sagen:

1. In Gruppe A zeigt die spezifische Aktivität sowie die Gesamtaktivität von Faktor Xa J im Verlauf der pop Phase bei den einzelnen Vergleichsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

2. In Gruppe B ergeben sich keine Unterschiede in der spezifischen Aktivität und der Gesamtaktivität des Faktors Xa J zwischen Gesamtkollektiv und Patienten ohne TVT.
3. Patienten mit TVT in Gruppe B entwickeln ihre Thrombose jeweils dann, wenn die spezifische Aktivität und die Gesamtaktivität von Faktor Xa J auf ein Minimum abgesunken ist.

Tab. 16

Faktor Xa J - Aktivität im Gesamtkollektiv bei Patienten ohne TVT und bei Patienten mit TVT (Gruppe B)

Die Gesamtaktivität und die spezifische Aktivität des Faktors Xa I wurde mit dem Comprehensive- und

Specific-Test des Phadecode Xa J-Essay bestimmt.

Die präop. gemessene Aktivität wurde als Ausgangswert mit 100 % festgelegt. Alle folgenden Messwerte wurden auf diesen Referenzwert bezogen und in % des Wertes ausgedrückt.

Gruppe B

Proben	Gesamtkollektiv n = 51		Patienten ohne TVT n = 44		Patienten mit TVT n = 7			
	C-T	sp-T	C-T	sp-T	C-T	Pat. 141	Pat. 103	sp-T Pat. 141
II (2 std. post. s.c. Inj.)	121,8 ± (4,7)	107,9 ± (5,6)	122,1 ± (4,5)	108,4 ± (5,9)	158,0	79,0	120,0	73,0
III (1. pop Tag)	117,8 ± (12,7)	97,3 ± (5,2)	121,0 ± (13,6)	98,3 ± (5,5)	75,0	84,0	111,0	71,0
IV (3. pop Tag)	115,2 ± (7,6)	97,1 ± (8,0)	117,1 ± (7,8)	98,0 ± (8,1)	125,0	60,0	111,0	62,0
V (5. pop Tag)	131,9 ± (10,0)	119,6 ± (11,9)	139,9 ± (9,7)	121,4 ± (12,8)	183,0	36,0	123,0	69,0
VI (7. pop Tag)	134,2 ± (9,1)	110,7 ± (8,9)	134,5 ± (9,8)	112,4 ± (9,5)	149,0	112,0	97,0	85,0

5.2. Postoperative Thromboseinzidenz und Aktivität von Faktor Xa J bei Patienten mit unterschiedlicher Basisaktivität von Faktor Xa J.

Die in diesem Kapitel beschriebenen Untersuchungen beschäftigen sich mit folgenden Fragen:

1. Besteht eine unterschiedliche TVT-Inzidenz zwischen Patientengruppen bei denen sich eine im Vergleich zu gesunden Normalpersonen erniedrigte bzw. erhöhte Basisaktivität von Faktor Xa J im Plasma nachweisen läßt?
2. Bestehen Unterschiede in der Faktor Xa J-Aktivität im Verlauf der pop Phase zwischen Patientengruppen bei denen sich eine im Vergleich zu gesunden Normalpersonen erniedrigte bzw. erhöhte Basisaktivität von Faktor Xa J im Plasma nachweisen läßt?

Patienten der Gruppe A und B wurde - wie unter Punkt B 5 beschrieben - Blut entnommen und die spezifische Aktivität sowie die Gesamtaktivität von Faktor Xa J - wie unter B 6.3. beschrieben - ermittelt. Die präop gemessene Aktivität wurde auf die Aktivität von Faktor Xa J im Plasma gesunder Vergleichspersonen bezogen und in Prozent dieser Normalaktivität ausgedrückt.

Aus dieser Zuordnung ergaben sich drei Patientengruppen:

- a. Patienten mit einer Faktor Xa J-Aktivität unter 75 % (Patientengruppe < 75)
- b. Patienten mit einer Faktor Xa J-Aktivität zwischen 75 und 100 % (Patientengruppe 75 - 100)
- c. Patienten mit einer Faktor Xa J-Aktivität über 100 % (Patientengruppe > 100).

Die Ergebnisse der Untersuchung sind vergleichend für Gruppe A und B in Abbildung 12 dargestellt.

Aufgrund der im Comprehensive-Test ermittelten Werte für die Gesamtaktivität von Faktor Xa J im präop entnommenen Blut konnten von den Patienten der Gruppe A bzw. B zugeordnet werden:

33 % bzw. 23 % zu Patientengruppe ($\leq$ 75)

38 % bzw. 65 % zu Patientengruppe (75 - 100)

29 % bzw. 12 % zu Patientengruppe ($>$ 100).

Nach den im Specific-Test ermittelten Werten ergab sich für die spezifische Aktivität folgende Zuordnung:

50 % bzw. 46 % zu Patientengruppe ($\leq$ 75)

48 % bzw. 50 % zu Patientengruppe (75 - 100)

5 % bzw. 4 % zu Patientengruppe ($>$ 100).

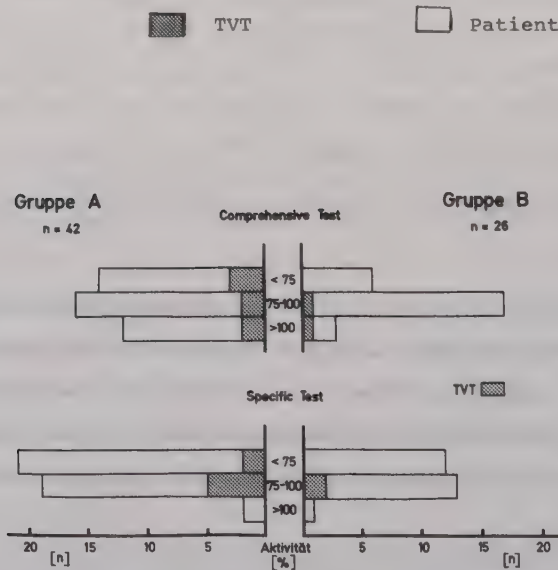
Die Auswertung der Meßwerte ergab hinsichtlich der Verteilung der Patienten auf die Gruppen ($\leq$ 75), (75 - 100) und ($>$ 100) zwischen Gruppe A und B keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Auffällig ist, daß im Vergleich zum Comprehensive-Test beim Specific-Test deutlich weniger Patienten der Patientengruppe ($>$ 100) zugeordnet werden. Dies ist wohl auf die Tatsache zurückzuführen, daß im Specific-Test einzig die quantitativ vorhandene Aktivität (spezifische Aktivität) von Faktor Xa J gemessen wird.

Im Comprehensive-Test hingegen wird die aktuelle Aktivität (Gesamtaktivität des Faktors - modifiziert von verschiedenen Plasmafaktoren) gemessen.

Abb. 12 TVT-Inzidenz in den Patientengruppen (< 75),
($75 - 100$), (> 100).

Die präop. Gesamtaktivität und spezifische Aktivität von Faktor Xa J wurde im Comprehensive- und Specific-Test für Gruppe A und Gruppe B ermittelt und auf die Aktivität gesunder Vergleichspersonen bezogen. Daraus ergaben sich drei Patientengruppen mit einer Basisaktivität für Faktor Xa J unter 75 %, zwischen 75 und 100 % und über 100 %. Die TVT-Inzidenz ist den einzelnen Gruppen zugeordnet.



Den einzelnen Gruppen sind jeweils die aufgetretenen TVT zugeordnet.

Die Ergebnisse ergaben in Gruppe A für die Gesamtaktivität drei Thrombosen in der Patientengruppe (≤ 75), je zwei Thrombosen in den beiden anderen Gruppen. In Gruppe B trat je eine Thrombose in den Patientengruppen (75 - 100) und (> 100) auf.

Bei der Auswertung der spezifischen Aktivität zeigten sich in Gruppe A fünf Thrombosen in der Patientengruppe (75 - 100), zwei in Patientengruppe (≤ 75), während sich in Gruppe B beide TVT in Patientengruppe (75 - 100) fanden.

Bei der Auswertung der Ergebnisse der Gesamtaktivität (Comprehensive-Test) ergibt sich für die Patienten mit einer TVT der Gruppe A und B eine gleichmäßige Verteilung unter den Patientengruppen (≤ 75), (75 - 100) und (> 100).

Im weiterem wurde der Verlauf der Faktor Xa J-Aktivität in der pop Phase bei den Patientengruppen (< 75), (75 - 100) und (> 100) untersucht.

Die präop gemessene Aktivität im Plasma jedes einzelnen Patienten wurde als Ausgangswert mit 100 % festgelegt. Alle folgenden Meßwerte wurden auf diesen Referenzwert bezogen und in Prozent des Wertes ausgedrückt.

Die Ergebnisse der Berechnungen sind zusammenfassend für Gruppe A und B in Tabelle 17 dargestellt.

In der Gruppe A ergaben sich zwischen den einzelnen Patientengruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse in Gruppe B sind in Abbildung 13 graphisch dargestellt und im Vergleich zum Gesamtkollektiv (Werte aus Tabelle 16) aufgetragen.

Auch in dieser Gruppe ergaben sich in der statistischen Auswertung keine signifikanten Unterschiede im Aktivitätsverlauf von Faktor Xa J.

Auffällig ist der Verlauf der Aktivitätskurve der Patientengruppe (< 75 %).

Im Comprehensive-Test (Gesamtaktivität) liegen die Werte etwa um 50 % über entsprechenden Werten des Gesamtkollektivs.

Im Specific-Test (spezifische Aktivität) liegen die Werte der Patientengruppe (< 75 %) etwa um 15 % über entsprechenden Werten des Gesamtkollektivs, um ca. 25 % über der Aktivitätskurve (75 - 100 %) und um ca. 35 % über entsprechenden Werten der Patientengruppe (> 100 %).

Dieses Ergebnis läßt vermuten, daß Heparin-DHE die Aktivität des Faktors Xa J bei Patienten mit erniedrigten Basiswerten für Faktor Xa J vermehrt zu stimulieren vermag.

Inwieweit in dieser Gruppe die Stimulierung von der Heparinkonzentration im Plasma abhängig ist, könnte in weiterführenden Untersuchungen geklärt werden.

Tab. 17 Faktor Xa J-Aktivität bei den Patientengruppen
(< 75 %), (75 - 100 %) und (> 100 %)

Die Faktor Xa J-Aktivität - Gesamtaktivität
(Comprehensive-Test) und spezifische Aktivität
(Spec.-Test) - ist für die Patientengruppen (< 75 %),
(75 - 100 %) und (> 100 %) der Gruppe A im Vergleich
zur Gruppe B aufgetragen.

Proben	Gruppe A		Gruppe B	
	Comp.-Test	Spec.-Test	Comp.-Test	Spec.-Test
75 %	n = 14	n = 21	n = 6	n = 12
2 ^h			184,8 $\pm$ 15,2	117,3 $\pm$ 11,3
1	117,6 $\pm$ 13,1	93,4 $\pm$ 5,1	155,0 $\pm$ 50,5	108,8 $\pm$ 8,5
2	107,6 $\pm$ 3,7	98,9 $\pm$ 4,2		
3	118,9 $\pm$ 9,3	110,9 $\pm$ 4,2	153,0 $\pm$ 23,1	112,5 $\pm$ 16,8
4	128,9 $\pm$ 8,3	114,6 $\pm$ 6,0		
5	145,5 $\pm$ 10,3	116,7 $\pm$ 5,1	178,4 $\pm$ 21,4	134,2 $\pm$ 26,9
6	139,9 $\pm$ 9,1	117,9 $\pm$ 5,7		
7			184,2 $\pm$ 13,5	124,0 $\pm$ 19,7
75-100 %	n = 16	n = 19	n = 17	n = 13
2 ^h			115,8 $\pm$ 4,3	99,8 $\pm$ 4,4
1	85,8 $\pm$ 3,7	84,9 $\pm$ 2,5	111,8 $\pm$ 8,8	91,5 $\pm$ 5,1
2	98,2 $\pm$ 8,7	88,1 $\pm$ 4,1		
3	98,3 $\pm$ 5,5	95,8 $\pm$ 3,9	101,4 $\pm$ 5,7	86,5 $\pm$ 5,1
4	103,4 $\pm$ 6,5	96,3 $\pm$ 4,6		
5	111,3 $\pm$ 5,7	102,9 $\pm$ 4,9	113,8 $\pm$ 10,5	110,1 $\pm$ 4,6
6	104,1 $\pm$ 7,2	101,6 $\pm$ 6,6		
7			109,8 $\pm$ 10,5	100,6 $\pm$ 4,3
100 %	n = 12	n = 2	n = 3	n = 1
2 ^h			130,0 $\pm$ 14,4	89,0
1	71,1 $\pm$ 2,7	83,5 $\pm$ 1,3	81,7 $\pm$ 8,2	45,0
2	78,6 $\pm$ 7,9	88,9 $\pm$ 6,5		
3	83,3 $\pm$ 10,6	92,8 $\pm$ 3,8	112,7 $\pm$ 6,9	65,0
4	88,8 $\pm$ 3,7	93,7 $\pm$ 1,1		
5	90,1 $\pm$ 4,0	95,2 $\pm$ 2,1	151,0 $\pm$ 22,3	82,0
6	87,2 $\pm$ 4,2	100,0 $\pm$ 8,9		
7			164,7 $\pm$ 34,7	95,0

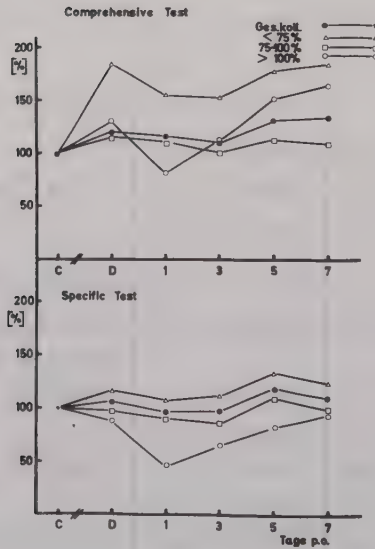
Abb. 13

Aktivitäten von Faktor Xa J im pop Verlauf der Patientengruppen (< 75 %), (75-100 %) und (> 100 %) in Gruppe B

Die Gruppen wurden wie unter Abb. 12 beschrieben ermittelt. Die präop gemessene Aktivität wurde als Ausgangswert mit 100 % festgelegt. Alle Meßwerte sind in Prozent dieses Wertes angegeben.

C: präop Meßwert

D: Meßwert 2 Stunden nach s.c. Injektion von Heparin-DHE



Zusätzlich wurden die Patientengruppen (< 75 %), (75-100 %) und (> 100 %) nach Patienten mit und ohne Thrombose aufgeschlüsselt.

Es wurde untersucht, ob sich zwischen den entsprechenden Gruppen im Verlauf der Aktivität von Faktor Xa J bei Patienten mit TVT Unterschiede im Vergleich zu Patienten ohne TVT ergeben. Die Ergebnisse sind zusammenfassend für Gruppe A in Tab. 18 , für Gruppe B in Tab. 19 dargestellt.

Ein Vergleich der Werte in Gruppe B ist aufgrund der geringen Fallzahl von Patienten mit TVT ohne statistische Aussagekraft. Die statistische Auswertung in Gruppe A ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Tab. 18 Faktor Xa J-Aktivitäten bei den Patientengruppen (< 75%), (75-100%) und (> 100%) der Gruppe A

Die Faktor Xa I-Aktivität - Gesamtaktivität (Comprehensive-Test) und spezifische Aktivität (Specific-Test) - ist für die Patientengruppe (< 75%), (75-100%) und (> 100%) vergleichend für Patienten ohne TVT und Patienten mit TVT aufgeschlüsselt.

Probe	Patienten ohne TVT		Patienten mit TVT	
	Comp.-Test	Spec.-Test	Comp.-Test	Spec.-Test
Basiswert < 75 %				
	n = 11	n = 19	n = 3	Pat.09 29
(1. pop Tag)	113,9 ⁺ (11,2)	96,3 ⁺ (4,9)	130,0 ⁺ 44,4	43,8 87
(2. pop Tag)	105,1 ⁺ (4,2)	99,0 ⁺ (4,6)	116,5 ⁺ 3,9	95,9 100
(3. pop Tag)	116,6 ⁺ (11,5)	112,3 ⁺ (4,5)	127,5 ⁺ 8,0	98,4 105
(4. pop Tag)	118,4 ⁺ (6,8)	113,0 ⁺ (6,6)	167,5 ⁺ 15,1	116,4 125
(5. pop Tag)	136,7 ⁺ (11,3)	116,1 ⁺ (5,4)	177,8 ⁺ 12,3	100,0 143
(6. pop Tag)	130,4 ⁺ (8,4)	117,6 ⁺ (5,9)	174,5 ⁺ 19,4	95,9 145
Basiswert 75 - 100 %				
	n = 14	n = 14	Pat.67 81	n = 5
(1. pop Tag)	85,6 ⁺ (4,1)	82,9 ⁺ (3,1)	75,8 98,9	90,6 ⁺ (2,9)
(2. pop Tag)	99,9 ⁺ (9,4)	88,9 ⁺ (3,6)	56,3 116,2	86,0 ⁺ (11,7)
(3. pop Tag)	93,1 ⁺ (4,8)	92,6 ⁺ (4,3)	143,7 125,3	104,9 ⁺ (6,8)
(4. pop Tag)	93,1 ⁺ (4,5)	90,8 ⁺ (4,8)	172,4 124,3	111,7 ⁺ (7,8)
(5. pop Tag)	106,5 ⁺ (5,3)	94,8 ⁺ (3,8)	156,3 133,3	115,9 ⁺ (13,8)
(6. pop Tag)	99,5 ⁺ (7,3)	95,0 ⁺ (5,7)	148,3 124,3	120,1 ⁺ (16,8)
Basiswert > 100 %				
	n = 10	n = 12	Pat.09 132	
(1. pop Tag)	71,1 ⁺ (2,6)	83,5 ⁺ (1,3)	84,8 56,9	
(2. pop Tag)	80,2 ⁺ (9,4)	88,9 ⁺ (6,5)	70,4 70,6	
(3. pop Tag)	72,2 ⁺ (3,6)	92,8 ⁺ (3,8)	200,0 77,1	
(4. pop Tag)	86,7 ⁺ (3,2)	93,7 ⁺ (1,1)	108,6 98,9	
(5. pop Tag)	90,9 ⁺ (4,8)	95,2 ⁺ (2,1)	89,6 81,7	
(6. pop Tag)	89,8 ⁺ (4,5)	100,0 ⁺ (8,9)	60,0 88,9	

Tab. 19 Faktor Xa I-Aktivitäten bei den Patientengruppen (< 75%), (75-100%) und (> 100%) der Gruppe B

Die Faktor Xa I-Aktivität - Gesamtaktivität (Comprehensive-Test) und spezifische Aktivität (Specific-Test) - ist für die Patientengruppe (< 75%), (75-100%) und (> 100%) vergleichend für Patienten ohne TVT und Patienten mit TVT aufgeschlüsselt.

	Patienten ohne TVT		Patienten mit TVT		
Probe	Comp.-Test	Spec.-Test	Comp.-Test	Spec.-Test	
	Basiswert < 75 %				
	n = 6	n = 12			
(2 Std.post s.c. Inj.)	184,8 ⁺ - 15,2	117,3 ⁺ - 11,1			
(1. pop Tag)	155,0 ⁺ - 50,5	108,8 ⁺ - 8,5			
(3. pop Tag)	153,0 ⁺ - 23,1	112,5 ⁺ - 16,8			
(5. pop Tag)	178,4 ⁺ - 21,4	134,2 ⁺ - 26,9			
(7. pop Tag)	184,2 ⁺ - 13,5	124,0 ⁺ - 19,7			
	Basiswert 75 - 100 %				
	n = 16	n = 11	Pat. 141	Pat.103	Pat.14
(2 Std.post s.c. Inj.)	118,1 ⁺ - 3,8	100,4 ⁺ - 4,2	79,0	120,0	73,0
(1. pop Tag)	112,8 ⁺ - 8,9	91,6 ⁺ - 5,4	84,0	111,0	71,0
(3. pop Tag)	104,2 ⁺ - 5,4	86,5 ⁺ - 5,1	60,0	111,0	62,0
(5. pop Tag)	118,9 ⁺ - 9,8	112,1 ⁺ - 5,1	36,0	129,0	69,0
(7. pop Tag)	109,6 ⁺ - 7,5	102,4 ⁺ - 4,8	112,0	97,0	85,0
	Basiswert > 100 %				
	n = 2	n = 1	Pat. 102		
(2 Std.post s.c. Inj.)	116,0 ⁺ - 8,5	89,0	158,0		
(1. pop Tag)	85,0 ⁺ - 18,4	45,0	75,0		
(3. pop Tag)	166,5 ⁺ - 7,8	65,0	125,8		
(5. pop Tag)	135,0 ⁺ - 38,2	82,0	183,0		
(7. pop Tag)	172,5 ⁺ - 82,7	95,0	149,0		

5.3. Zusammenhang zwischen Thromboseentstehung und Faktor Xa J-Aktivität im Plasma

In diesem Kapitel wird die Frage untersucht, ob sich ein Zusammenhang zwischen der Thromboseentstehung und der Aktivität von Faktor Xa J im Plasma von TVT-Patienten nachweisen läßt.

Die Aktivitätswerte wurden wie unter Punkt B 6.3. beschrieben ermittelt.

In Abb. 14 ist der Aktivitätsverlauf von Faktor Xa J in der pop Phase bei TVT-Patient Nr. 67 der Gruppe A exemplarisch dargestellt. Als Vergleich dienten die entsprechende Verlaufskurve des Gesamtkollektivs (Werte aus Tab. 15) bzw. die mittlere Aktivität des Faktors bei der Gesamtheit aller Patienten, die in Gruppe A im Verlauf der pop Phase eine TVT entwickelten (Werte aus Tab. 15).

Die Auswertung der Gesamtaktivität (Comprehensive-Test) ergibt bis zum 2. pop Tag eine kontinuierliche Abnahme der Aktivität des Faktors auf nahezu 50 % des Ausgangswertes. Bis zur nächsten Messung am 3. pop Tag ist die Aktivität steil angestiegen und erreicht am 4. pop Tag mit 172 % ein Maximum.

Die spezifische Aktivität (Specific-Test) nimmt bis zum 2. pop Tag in gleicher Weise ab, steigt aber weniger steil an und erreicht am 4. pop Tag ein Maximum von 92 %.

Von größter Bedeutung ist die Beobachtung, daß die TVT zu jenem Zeitpunkt diagnostiziert wurde, an dem sowohl die Gesamtaktivität, wie die spezifische Aktivität von Faktor Xa J auf einen Tiefstwert abgesunken war.

Die Aktivitätsverläufe im Gesamtkollektiv und in der Patientengruppe mit TVT zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Ein gleiches Ergebnis zeigt für TVT-Patient Nr. 141 der Gruppe B die Abb. 15.

Auch bei diesem Patienten nimmt sowohl die Gesamtaktivität, wie die spezifische Aktivität von Faktor Xa J im Verlauf der pop Phase kontinuierlich ab. Die Thrombose manifestierte sich ebenfalls zu einem Zeitpunkt, an dem die Aktivität des Faktors einen Tiefstwert erreicht hatte.

Die gezeigten Ergebnisse legen den Schluß nahe, daß eine unmittelbare Korrelation zwischen der Aktivität von Faktor Xa J und der Thrombosemanifestation besteht. Allerdings läßt sich nicht sagen, ob der Aktivitätsverlust von Faktor Xa J ursächlich zur Thrombose führt oder ob die Aktivitätsabnahme nur Ausdruck von Veränderungen im Gerinnungssystem im Sinne eines gestörten Gleichgewichts ist, die letztlich zur Thrombose führen.

Abb. 14

Aktivitäten von Faktor Xa J in der pop Phase bei
einem TVT-Patienten der Gruppe A

Die Gesamtaktivität (Comprehensive-Test) und die spezifische Aktivität (Specific-Test) von Faktor Xa J bei TVT-Patient Nr. 67 ist im Vergleich zum Gesamtkollektiv und zum Patientenkollektiv mit TVT dargestellt.

Der Zeitpunkt, an dem eine TVT diagnostiziert wurde, ist angegeben (↑ TVT).

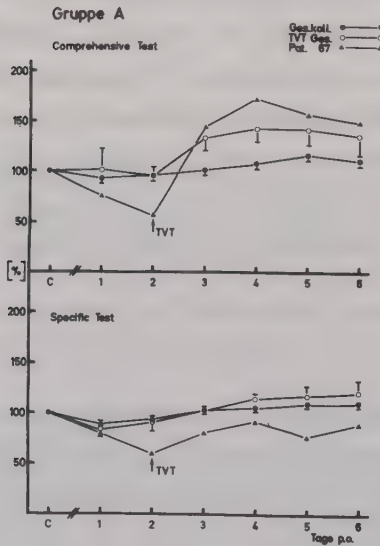
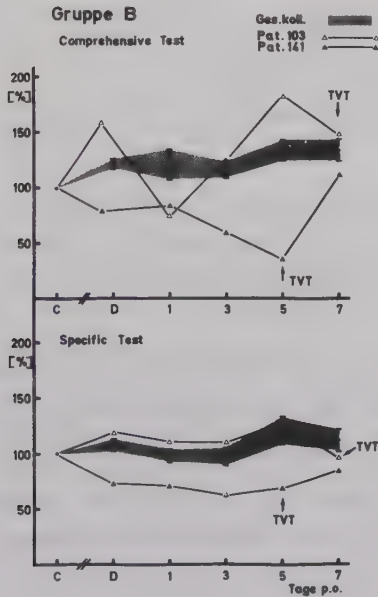


Abb. 15

Aktivitäten von Faktor Xa J in der pop Phase bei einem TVT-Patienten der Gruppe B

Die Gesamtaktivität (Comprehensive-Test) und die spezifische Aktivität (Specific-Test) von Faktor Xa J bei TVT-Patient Nr. 141 ist im Vergleich zum Gesamtkollektiv dargestellt.

Der Zeitpunkt, an dem eine TVT diagnostiziert wurde, ist angegeben (↑ TVT).



D DISKUSSION

1. Gegenwärtiger Stand der Thromboseprophylaxe

Die hohe Inzidenz pop TVT und die Zunahme pop thromboembolischer Komplikationen haben im Bereich der operativen Medizin in den letzten Jahren verstärktes Interesse gewonnen. (19, 23, 42, 46, 56, 66, 101, 103, 115, 138, 274).

Die Bedeutung pop Thrombosen besteht in der Gefahr sekundärer, größtenteils tödlicher Lungenembolien.

Die Frequenz tödlicher Lungenembolien wird in den meisten Studien mit 0,1 bis 1 % angegeben (299), wobei mindestens die Hälfte dieser Embolien von "stummen", d.h. klinisch nicht erfaßbaren TVT ausgehen (106).

Nicht tödliche Lungenembolien finden sich in etwa 1 bis 5 % der Fälle.

Thrombosen sind häufig auch Ausgangspunkt rezidivierender Mikroembolien, die zu pulmonalem Hypertonus mit Rechtsherzbelastung und Cor pulmonale führen (36, 45, 110, 155).

Zu den Spätfolgen der TVT gehören die chronisch venöse Insuffizienz und das postthrombotische Syndrom mit Ödemen und trophischen Hautveränderungen bis hin zum Ulcus cruris. Bedeutsam ist dabei, daß auch klinisch stumme, nur mit speziellen diagnostischen Methoden nachweisbare TVT zu diesen Spätschäden führen können (35, 79, 110, 120, 242, 246).

In zahlreichen klinischen Studien konnte gezeigt werden, daß Risikofaktoren, etwa Alter, Tumorbefall, Übergewicht u.ä. in besonderem Maße zu thromboembolischen Komplikationen prädisponieren.

Prinzipiell allerdings sind alle Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen müssen, gefährdet. Aus diesem Grunde ist heute die Notwendigkeit einer routinemäßigen Thromboseprophylaxe nahezu unbestritten (20, 37, 101, 110, 143, 274, 275).

Tiefe Venenthrombosen werden am häufigsten innerhalb der ersten 48 pop Stunden diagnostiziert. Da diese Thrombosen in einem hohen Prozentsatz bereits intraoperativ entstehen, muß eine Prophylaxe bereits während der Operation wirksam werden (20, 35, 78, 104, 203, 244).

Bis heute hat sich im Bereich der op. Medizin keine Maßnahme zur Verhütung der TVT allgemein als "Prophylaxe der Wahl" durchsetzen können, wenn auch die Mehrzahl der Autoren der Auffassung ist, daß intravenöse Infusionen von Dextran oder kleine Dosen von subkutan appliziertem Heparin die wirkungsvollste und risikoärmste Form der Prophylaxe pop thromboembolischer Komplikationen darstellen (102, 183, 274).

1.1. Thromboseprophylaxe mit Dextran

In den letzten Jahren wurden zahlreiche klinische Studien über die Wirksamkeit von Dextran 40, Dextran 70 und Dextran 60 in der Thromboseprophylaxe bei Patienten der allgemeinen Chirurgie, Orthopädie, Urologie, Gynäkologie und Geburtshilfe durchgeführt.

Es konnte gezeigt werden, daß Dextran die Häufigkeit pop thromboembolischer Komplikationen signifikant senkt (33, 77, 108, 110, 255).

Erste Erfahrungen über den antithrombotischen Effekt von Dextran wurden bereits im Jahre 1962 veröffentlicht (152). In dieser Studie, in der die Diagnose allein anhand der klinischen Symptomatik gestellt wurde, sank die Häufigkeit der pop thromboembolischen Komplikationen von 21 % in einer Kontrollgruppe auf 4,2 % in einer Patienten-
gruppe ab, die während der Operation Dextran als Prophylaktikum erhalten hatte. Zahlreiche weitere Arbeiten bestätigen dieses Ergebnis. Die Diagnose TVT wurde jeweils anhand der klinischen Symptomatik gestellt und durch Phlebographie gesichert (136).

Eine Bewertung und Objektivierung der Ergebnisse, die in den einzelnen Studien über Dextran erzielt wurden, bereitet aus zweierlei Gründen Schwierigkeiten.

Zum einen wird Dextran in unterschiedlichster Dosierung verabreicht, wobei die applizierten Mengen zwischen 1 x 500 ml Dextran 70 (133, 136) intraop. infundiert, bis zu 500 ml Dextran täglich über 12 Tage (74) betrugen.

In den meisten Studien wurden 500 ml Dextran intraop und an jedem zweiten pop Tag weitere 500 ml Dextran zur TVT-Prophylaxe gegeben.

Nach neueren Arbeiten scheint Einigkeit nur darüber zu bestehen, daß für eine erfolgreiche Thromboseprophylaxe die Fortführung der Dextraninfusion nach der Operation unerlässlich ist (24, 37, 52, 112, 120, 157, 255, 278).

Dabei wird vermutet, daß zur Senkung der TVT-Häufigkeit bereits die tägliche Gabe von 100 ml Dextran ausreichend ist. Durch die fraktionierte Gabe von insgesamt 1000 ml Dextran 60 (500 ml Dextran 60 intraop. zusätzlich 100 ml Dextran 60 vom 1. - 5. pop Tag) konnte nämlich die Thromboseinzidenz auf 4 % gesenkt werden (289).

Daraus wird deutlich, daß Dextran im Plasma der jeweiligen Patienten in den verschiedensten Konzentrationen vorliegt.

Zur Objektivierung der Dextranwirkung sollte aus diesem Grund nicht nur jene Serumkonzentration, die effektivsten Schutz vor TVT bietet, bekannt sein, sondern auch das Dosierungsschema in ml Dextran/kg KG/die, mit welchem diese Mindestkonzentration so schnell wie möglich erreicht und so lange wie nötig aufrecht erhalten werden kann.

Die Beurteilung der Dextrankonzentration ist weiter erschwert dadurch, daß in den einzelnen Studien, offensichtlich in Abhängigkeit von der gewählten Methode zur Diagnose entstandener TVT, die Dextranwirkungen unterschiedlich beurteilt werden.

In einigen Studien, in denen der 125 -Radio-Jodfibrinogen-Test zur Diagnose der TVT eingesetzt wurde, fanden die Autoren nur eine gering erniedrigte Thrombose rate (52, 167), während andere überhaupt keinen Dextraneffekt feststellen konnten (20, 66, 149).

In den phlebographisch kontrollierten Studien hingegen fanden sich unter Dextranprophylaxe stets signifikant weniger TVT (20, 101, 102, 110, 132, 244, 274).

Interessanterweise scheint die Abnahme der Thrombosehäufigkeit abhängig vom Zeitpunkt zu sein, an dem die Phlebographie durchgeführt wurde. Die Abnahme wird umso deutlicher, je später phlebographiert wird. In Studien, in denen nach 3 Wochen phlebographiert wurde, ist der Effekt der Dextranprophylaxe im Vergleich zu Kontrollgruppen noch wenig eindrucksvoll (24, 34, 157).

Wird hingegen die Phlebographie erst 1 bis 2 Monate bzw. 3 Monate (12, 137) nach der Operation durchgeführt, so zeigen sich hochsignifikante Wirkungen von Dextran im Sinne einer gegenüber Vergleichsgruppen deutlich erniedrigten Thrombosehäufigkeit.

Offensichtlich kann eine Dextranprophylaxe die Entstehung von Thromben nicht völlig verhindern, führt aber zu einer erleichterten und stark beschleunigten Lyse unter der Prophylaxe entstandener Thromben. Unberührt von den genannten Schwierigkeiten bleibt jedoch die Tatsache, daß die Zahl tödlicher Lungenembolien in der allgemeinen und orthopädischen Chirurgie durch Dextran hochsignifikant gesenkt werden kann. In der orthopädischen Chirurgie erniedrigt sich die Frequenz tödlicher Lungenembolien von 6,7 % im Kontrollkollektiv auf 1,4 % im Kollektiv unter Dextranprophylaxe (101, 102, 110).

1.2. Thromboseprophylaxe mit Heparin

Aufgrund zahlreicher kontrollierter Untersuchungen ist heute allgemein anerkannt, daß Heparin in niedriger Dosierung die Rate tiefer Venenthrombosen in der allgemeinen Chirurgie, Urologie, Gynäkologie und Geburtshilfe signifikant senkt (9, 16, 26, 60, 63, 64, 83, 85, 91, 97, 141, 144, 183, 209, 230).

Auch die Häufigkeit tödlicher Lungenembolien geht in der allgemeinen Chirurgie unter Heparinprophylaxe statistisch signifikant zurück (101, 144, 237).

Unklarheit über die Wirksamkeit von Heparin in der TVT-Prophylaxe besteht nach wie vor im Bereich der operativen Orthopädie. Die bisherigen Untersuchungen führten zu widersprüchlichen Ergebnissen, die von einer signifikanten Senkung der TVT-Rate, über eine nur geringe Beeinflussung der Häufigkeit pop Thrombosen, bis zum Fehlen einer Wirkung der Prophylaxe reichen (83, 114, 129, 156, 182, 193, 202, 238, 271).

Einige Studien mußten sogar wegen schwerer Komplikationen, die auf die Heparin-Prophylaxe zurückzuführen waren, abgebrochen werden (75, 141).

Ähnlich unbefriedigende Ergebnisse zeigten sich bei Patienten der Unfallchirurgie.

Allerdings ist bei diesen Patienten eine prophylaktische Heparinwirkung auch nicht zu erwarten, da zum Zeitpunkt der Heparinapplikation das Gerinnungssystem durch die Gewebsverletzung bereits voll aktiviert ist, so daß Heparin nicht mehr als Prophylaktikum wirksam werden kann (209).

1939 wurde erstmals über die Möglichkeit einer lokalen und intravenösen Injektion von Heparin zur Thromboseprophylaxe in den chirurgischen Fächern berichtet (170, 171).

Das Prinzip einer TVT-Prophylaxe durch Heparin in kleinen Dosen wurde im Jahre 1950 (67) vorgelegt. Es konnte gezeigt werden, daß kleine Mengen Heparin den Gerinnungsablauf wirkungsvoll unterbrechen, falls sie in einem frühen Stadium verabreicht werden.

Zwölf Jahre später wurde dann die subkutane Injektion kleiner Heparinmengen zur Prophylaxe empfohlen (251). Die Wirksamkeit dieser Methode konnte allerdings erst 1971 durch eine kontrollierte Studie an 53 Patienten belegt werden (140).

Von Bedeutung war der Befund, daß Heparin nur dann ein geeignetes TVT-Prophylaxemittel darstellt, wenn es vor einem Gewebstrauma appliziert wird. Gleiche Dosen waren unwirksam, wenn sie nach dem Gewebstrauma verabreicht wurden (209).

Die Thromboseprophylaxe mit Heparin wird heute weitgehend einheitlich durchgeführt:

In der Regel werden 5000 IE Heparin subkutan 1 bis 2 Stunden vor der Operation und danach 2 bis 3 mal täglich weitere 5000 IE Heparin subkutan über 5 bis 10 Tage appliziert.

Kürzlich wurde verglichen, ob sich unterschiedliche Wirkungen bei 8- im Vergleich zu 12-stündlicher Applikation von Heparin ergeben. Aufgrund der positiven Ergebnisse dieser Studie kann heute ein 12-stündliches Intervall, welches für Patient und Personal einfacher einzuhalten ist, empfohlen werden (26).

Neueste Ergebnisse zeigen, daß "ultra-kleine", intravenös verabreichte Heparindosen (1 I.E./kg KG/Std) über 3 bis 5 Tage zu einer signifikanten Abnahme tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien führen (205).

Diese Ergebnisse müssen jedoch durch weitere Untersuchungen bestätigt werden.

1.3. Thromboseprophylaxe mit Heparin Dihydroergotamin

In letzter Zeit wurde gehäuft über eine Thromboseprophylaxe mit dem Kombinationspräparat Heparin-Dihydroergotamin berichtet. In den einzelnen Untersuchungen wurden je 5000 I.E. Heparin und 0,5 mg Dihydroergotamin 2mal täglich subkutan injiziert.

Die kombinierte subkutane Applikation von Heparin und Dihydroergotamin reduzierte in der Chirurgie, Urologie und Gynäkologie die Zahl der mit dem Radiofibrinogen-Test diagnostizierten TVT und vor allem auch die Zahl der Lungenembolien in signifikanter Weise. Allerdings halten die Methoden dieser Studien zum Teil einer kritischen Prüfung nicht stand (11, 45, 111, 127, 146, 155, 156, 163).

Besonderes Interesse verdient der Befund, daß mit dieser Kombination auch in der Orthopädie, im Gegensatz zur alleinigen Prophylaxe mit kleinen Dosen Heparin, eine signifikante Senkung der TVT- und Lungenembolie-Rate festzustellen war (145, 147, 245, 286).

2. Vorteile Kontraindikationen und Nebenwirkungen der Prophylaktika

Alle Medikamente, die wirkungsvoll thromboembolische Komplikationen verhüten können, müssen - um in der Klinik routinemäßig einsetzbar zu sein - einer Reihe weiterer Forderungen genügen: sie sollen einfach in der Anwendung sein, bereits intraop wirksam werden, es sollten möglichst wenige Kontraindikationen gegeben sein und sie dürfen nur geringe Nebenwirkungen zeigen.

Sicherlich können diese Anforderungen nicht immer vollständig erfüllt werden, in jedem Fall aber muß das mit der Verwendung des Arzneimittels verbundene Risiko in einem vertretbaren Verhältnis zum erwarteten therapeutischen Erfolg stehen.

Im folgenden Vergleich soll der Nutzeffekt der in dieser Studie verwendeten Prophylaktika den unerwünschten Wirkungen gegenübergestellt werden.

2.1. Vorteile, Kontraindikationen und Nebenwirkungen von Dextran

Eine Dextranprophylaxe ist in der klinischen Praxis problemlos durchführbar und erfüllt die Forderung nach einfacher Anwendung.

Dextrane werden bereits intraoperativ wirksam und stellen gleichzeitig einen wichtigen Faktor in der Volumensubstitution dar.

Im Gegensatz zur Heparinprophylaxe werden unter Dextran Blutungskomplikationen selten beobachtet (72, 106, 144, 263, 289). Sicherlich ist auch der relativ niedrige Preis für Dextranlösungen vorteilhaft, bedenkt man die große Zahl von Patienten, bei denen eine entsprechende Prophylaxe notwendig ist (siehe Punkt D 6).

Eine Dextranprophylaxe ist kontraindiziert bei schwerer hämorrhagischer Diathese, z.B. Thrombozytopenien unter $7000/\text{mm}^3$, bei Störungen der plasmatischen Gerinnung (180), bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Dextrane und bei fortgeschrittener Insuffizienz von Herz, Kreislauf und Nieren.

Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist wohl die anaphylaktoide Reaktion, die jedoch extrem selten zu beobachten ist (82, 95, 151, 177, 178, 229).

In schweren Fällen zeichnen sich lebensbedrohliche Störungen der Atmung und der Herz-Kreislauf-Funktionen ab, gefährliche Herzrhythmusstörungen und Herzstillstand sind möglich.

Bei Auftreten von Blutdruckabfall oder anderen Zeichen, die auf eine anaphylaktoide Reaktion hindeuten, etwa Brechreiz,

intrathorakales Druckgefühl oder urtikarielle Erscheinungen, muß die Dextraninfusion sofort eingestellt und durch Albuminlösungen ersetzt werden.

Damit läßt sich die Mehrzahl der genannten Reaktionen sofort beheben, so daß nur in Ausnahmesituationen die Gabe von Adrenalin und Steroiden notwendig wird.

Relativ günstig ist dabei, daß eine anaphylaktoide Reaktion charakteristischerweise bereits nach Infusion nur weniger Tropfen auftritt. Sie kann leicht erkannt und behandelt werden, wenn der Patient zu Beginn jeder Infusion genau beobachtet wird - und zwar besonders dann, wenn er zum ersten Mal Dextran erhält.

Die Gefahr anaphylaktoider Reaktionen besteht vermehrt für wache und narkotisierte Patienten. Unerklärlich bleibt der Befund, daß bei traumatisierten Patienten am Unfallort, bei Patienten im Schock derartige allergische Reaktionen nicht zu beobachten sind (95, 229).

Kürzlich wurde davon berichtet, daß gegen Dextran gerichtete Antikörper die pathogenetischen Vorgänge bei Unverträglichkeitsreaktionen auslösen (95, 119, 177, 229).

Gegenwärtig wird in einer klinischen Studie geprüft, ob sich durch die gleichzeitige Gabe eines Haptens, das diese Antikörper blockiert, anaphylaktoide Reaktionen verhindern lassen. Vorläufige Ergebnisse scheinen in diesem Sinne positiv zu sein (188). Eine weitere unerwünschte Nebenwirkung liegt in der Gefahr einer Volumenüberlastung des Herz-Kreislauf-Systems, insbesondere bei Patienten mit Koronarinsuffizienz und mit anämischen Erkrankungen (31, 151, 168, 179).

Der Grund ist darin zu sehen, daß Dextrane als hochmolekulare Stoffe onkotisch wirksam werden. Dies bedeutet, daß das intravasale Volumen nicht allein um die infundierte Flüssigkeitsmenge zunimmt, sondern auch durch Wasser, das dem Interstitium entzogen wird, vergrößert wird.

Als klinisches Zeichen der Volumenüberlastung kann sich bei eingeschränkter Herzfunktion ein Lungenödem entwickeln.

Eine ausreichende Nierenfunktion muß bei Dextranapplikation sichergestellt sein.

Bei gestörter Nierenfunktion ist mit einer Kumulation von Dextran zu rechnen, dessen Eliminationsgeschwindigkeit bei Anurie im Vergleich zu normaler Nierenfunktion auf das 7,5-fache verlängert ist (151).

Unter Dextran kann es außerdem durch eine starke Zunahme der Urinviskosität zur Beeinträchtigung der tubulären Passage und insbesondere bei Dehydratationszuständen und Niereninsuffizienz zu einer akuten Oligo- bis Anurie kommen.

Um einem akuten Nierenversagen durch Dextran entgegenzuwirken, müssen durch geeignete therapeutische Maßnahmen Dehydratationszustände beseitigt und Elektrolytstörungen ausgeglichen werden.

2.2. Vorteile, Kontraindikationen und Nebenwirkungen von Heparin

Eine Prophylaxe mit Heparin ist ebenfalls sehr einfach durchführbar, wenn auch die wiederholten Injektionen eine nicht unbeträchtliche Belästigung des Patienten darstellen.

Ein weiterer Vorteil ist, daß es nur wenige, zum Teil sehr seltene Erkrankungen gibt, bei denen die Gabe von Heparin kontraindiziert ist.

In erster Linie zählen eine hämorrhagische Diathese, ein manifester Hypertonus, eine schwere Koronarinsuffizienz mit steno-kardischen Beschwerden in Ruhe, sowie eine subakute bakterielle Endokarditis zu diesen Kontraindikationen (63, 126, 235, 285). Vor neurochirurgischen Eingriffen darf Heparin nicht zur Prophylaxe appliziert werden. Orale Antikoagulantien und Plättchenaggregationshemmer müssen mindestens fünf Tage vor einer Operation und damit vor Prophylaxebeginn abgesetzt werden, da sonst die Gefahr der operativen oder post Blutung gegeben ist.

Obwohl Heparin in kleinen Dosen zu keinen Veränderungen in den üblichen Gerinnungstesten führt (165), treten dennoch als häufigste Nebenwirkung hämorrhagische Blutungskomplikationen auf.

Die Angaben über einen vermehrten intraop und post Blutverlust schwanken zwischen 0 und 9 %. Wundhämatome werden unter Heparin bei 0 bis ca. 18 % der Patienten beobachtet. In einigen Studien wird berichtet, daß in etwa 3 - 6 % der Fälle die Heparin-Medikation wegen schwerer Blutungskomplikationen abgebrochen werden mußte (144, 181, 227, 234).

Ähnlich schwere Blutungskomplikationen traten aber auch bei Patienten der Kontrollgruppe auf, denen kein Medikament zur Thromboseprophylaxe appliziert worden war (144).

Verschiedene Autoren sind der Ansicht, daß die seltenen in der Literatur beschriebenen schweren Blutungen auf irrtümliche Überdosierung von Heparin zurückzuführen sind, bzw. bei Patienten beobachtet wurden, die trotz vorbestehender Hämostasedefekte Heparin erhalten hatten und denen während der Heparin-Medikation zusätzlich gerinnungsaktive Medikamente verordnet worden waren (223, 240, 252).

Häufig werden Hämatome an der Injektionsstelle und kleinere Wundhämatome beschrieben (45, 83, 144, 175, 202, 270).

Eine weitere Nebenwirkung bei subkutaner Injektion von Heparin äußert sich bei vielen Patienten als unangenehme Schmerzempfindung, die von leichtem Brennen bis zu intensiven Schmerzen an der Injektionsstelle reicht. Nach einer Arbeit gaben 70 % der Patienten, denen Heparin allein zweimal täglich appliziert wurde, Schmerzen am Injektionsort an und es zeigte sich, daß mit der Zahl der Injektionen auch die Klagen über Schmerzempfindungen zunahmen (25).

Als Nachteil muß auch die vermehrte Belastung des Pflegepersonals und die Störung des Patienten durch die zahlreichen Injektionen, die zwei- bzw. dreimal täglich durchgeführt werden (183), angesehen werden.

Unter Heparinprophylaxe ist auch mit Unverträglichkeitsreaktionen zu rechnen. Allergische Reaktionen mit Exanthemen und Tachykardien sind möglich (45, 126, 144, 166).

2.3. Vorteile, Kontraindikationen und Nebenwirkungen von Heparin DHE

Die genannten Vorteile, Kontraindikationen und Nebenwirkungen bei alleiniger Gabe von Heparin gelten in gleicher Weise auch für die Kombination von Heparin und Dihydroergotamin.

Allerdings birgt die fixe Kopplung zweier Arzneimittel in einem Kombinationspräparat generell die Gefahr der Fehldosierung eines Inhaltstoffes, eine Häufung möglicher Nebenwirkungen kann eintreten, wichtige Symptome können verschleiert und die Therapie, etwa durch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, kompliziert werden.

Allerdings kann aber durch die Kombination von Arzneimitteln auch ein Synergismus im therapeutischen Effekt erreicht werden. Für Heparin und Dihydroergotamin konnte in zahlreichen Studien eine additive Schutzwirkung nachgewiesen werden.

In der Kombination übertreffen beide Pharmaka die alleinige Wirkung von kleinen Dosen Heparin in der Verhütung von TVT und Lungenembolien bei Patienten der allgemeinen Chirurgie,

Urologie und Gynäkologie (44, 45, 111, 127, 146, 155, 156, 162, 163). In der Orthopädie - Traumatologie konnte im Gegensatz zur alleinigen Heparinprophylaxe durch das Kombinationspräparat eine signifikante Senkung thromboembolischer Komplikationen gezeigt werden (147, 245, 286).

3. Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie

3.1. TVT-Inzidenz und Nebenwirkungen der Dextranprophylaxe

In der vorliegenden Studie wurde an Patienten der allgemeinen Chirurgie gezeigt, daß mit fraktionierter Gabe von insgesamt 1000 ml Dextran eine effektive Prophylaxe zur Verhütung von thromboembolischen Komplikationen durchgeführt werden kann. Die TVT-Inzidenz konnte auf 13,7 % gesenkt werden, eine Lungenembolie trat bei keinem Patienten auf.

Die Diagnose einer tiefen Venenthrombose wurde mit dem Radiofibrinogentest gestellt. Dies ist insofern bedeutsam, da in zahlreichen Arbeiten gezeigt werden konnte, daß bei Thromboseprophylaxe mit Dextran der Radiofibrinogentest als diagnostisches Kriterium der Phlebographie unterlegen sein kann, da Thromben, die unter Dextranprophylaxe entstehen, leichter und schneller lysiert werden (siehe Punkt D 1.1.).

Mit der fraktionierten Gabe von Dextran wurde ein Dosierungsschema geprüft, durch welches bislang erst in einer Studie die Häufigkeit der mit dem Radiofibrinogen-Test diagnostizierten TVT auf 4 % gesenkt werden konnte (289).

Beide Studien zeigen also, daß die TVT-Rate mit fraktionierter Gabe von 1000 ml Dextran signifikant gesenkt werden kann. Leider fehlen bis heute weitere vergleichende Arbeiten, um eine eindeutige Aussage über die Thromboseverhütung mit diesem neuen Dosierungsschema machen zu können.

Dagegen wurde mehrfach die Wirkung von Dextran in der Thromboseprophylaxe mit höherer Dosierung und zu verschiedenen Zeiten untersucht.

In einigen Arbeiten wurde eine statistisch signifikante antithrombotische Wirkung bereits bei einmaliger Infusion von 500 ml Dextran erzielt. Die Thrombosefrequenz wurde von durchschnittlich 13 % auf 3 % gesenkt (133, 136). Die Diagnose war allerdings nicht mittels Radiofibrinogentest, sondern zunächst aufgrund der klinischen Symptome gestellt, dann jedoch durch eine Phlebographie verifiziert worden.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu dem Ergebnis einer vergleichbaren Studie, bei der trotz intraop. Infusion von 500 ml Dextran 60 die TVT-Inzidenz bei 38 % lag (289), die Diagnose wurde hier mit Hilfe des Radiofibrinogen-Tests gestellt.

In den meisten Studien wurden 500 ml Dextran intraop und jeden zweiten Tag pop weitere 500 ml Dextran infundiert, wodurch im Vergleich zu unbehandelten Patienten eine signifikante Senkung der Thrombosehäufigkeit auf rund 20 % erreicht werden konnte (101, 108, 149, 234, 255, 260).

Die Frage, wieviel Dextran zur Erzielung eines optimalen antithrombotischen Effekts notwendig ist, kann bis heute nicht beantwortet werden.

In jedem Fall aber sollte in künftigen Studien die fraktionierte Gabe von 1000 ml Dextran als vielversprechendes neues Konzept weitergeprüft werden.

Zahlreiche Studien weisen auf mögliche Nebenwirkungen bei Thromboseprophylaxe mit Dextranen hin (siehe Punkt D 2.1.).

In der vorliegenden Studie traten bei keinem Patienten Komplikationen auf, die auf die unerwünschten Wirkungen von Dextran zurückzuführen waren.

Besonders hervorzuheben ist der Befund, daß die von uns gewählte fraktionierte Gabe von Dextran nicht zu einer vermehrten Volumenbelastung in der post Phase führt.

3.2. TVT-Inzidenz und Nebenwirkungen der Heparin DHE- Prophylaxe

In der vorliegenden Studie konnte an Patienten der allgemeinen Chirurgie gezeigt werden, daß die täglich zweimalige subkutane Injektion von Heparin Dihydroergotamin eine effektive Prophylaxe in der Verhütung thromboembolischer Komplikationen darstellt.

Die TVT-Inzidenz liegt bei 4,35 %, eine Lungenembolie trat bei keinem Patienten im Verlauf der Studie auf.

Die Wirkung des Kombinationspräparates Heparin Dihydroergotamin als Thromboseprophylaktikum bei zweimaliger subkutaner Injektion wurde in zahlreichen Studien gesichert. Es konnte durchweg eine Senkung der TVT-Rate mit diesem Medikament erzielt werden.

Die Prophylaxe mit Heparin DHE reduziert bei Patienten der allgemeinen Chirurgie die Thrombosehäufigkeit auf etwa 6,5 %
(46, 146, 155, 156, 196, 279).

Bei gynäkologischen Patienten ergibt sich in den verschiedenen Untersuchungen eine Senkung der Thromboserate auf 2,0 bis 6,8 %
(11, 127, 163).

Bei Patienten der Urologie konnte eine Verminderung der TVT-Inzidenz auf ca. 6 % gezeigt werden (45).

In einer Arbeit konnte bei Patienten der orthopädischen Chirurgie mit einem anerkannt hohen Thromboserisiko, eine statistisch signifikante Senkung der Thrombosehäufigkeit von ca. 70 % in der Kontrollgruppe auf 16 % in der mit Heparin DHE behandelten Gruppe erreicht werden (238).

Dieses bemerkenswerte Ergebnis wurde von weiteren Arbeitsgruppen bestätigt (145, 147, 245, 286).

Das vordringlichste Ziel jeder Prophylaxe besteht in der Verhütung der tödlichen Lungenembolie. In mehreren Studien konnte der protektive Effekt von Heparin DHE in der Verhütung von Lungenembolien nachgewiesen werden (11, 127, 163, 245, 286). Im Verlauf unserer Studie trat bei Patienten, denen prophylaktisch Heparin DHE subkutan injiziert worden war, keine klinisch manifeste Lungenembolie auf; auch fanden sich bei verstorbenen Patienten keine Hinweise.

Einige Autoren zogen Lungenszintigramme zur Bestimmung der nicht-tödlichen Lungenemboliehäufigkeit als diagnostisches Kriterium heran (45, 124, 155, 286). In einer dieser Arbeiten wurde mittels Doppelnuklid-Pharmakoszintigraphie in Verbindung mit Aminophyllin in der unbehandelten Kontrollgruppe ein Perfusionsdefekt bei 16 % der beteiligten Patienten beobachtet. Durch die Prophylaxe mit Heparin DHE konnte eine Reduktion auf 2,7 % erreicht werden (155).

Als Nebenwirkungen der Heparin DHE-Prophylaxe sind eine erhöhte intraop Blutungstendenz, pop Nachblutungen, Wundhämatome und Schmerzen an der Injektionsstelle, sowie allergische Reaktionen beschrieben worden (siehe Punkt D 2.2.).

In der vorliegenden Studie sind bei den Patienten, die prophylaktisch Heparin DHE erhielten, keine massiven intraop und pop Blutungen entstanden. In keinem Fall mußte die Prophylaxe wegen schwerer Blutungskomplikationen abgebrochen werden.

In 19,6 % der Fälle traten unabhängig von den Einstichstellen für die Prophylaxe Hämatome unterschiedlicher Größe an Injektionsstellen - etwa zur i.v.-Applikation von Medikamenten oder Infusionen - und an Operationswunden auf.

Aber nur bei einem Patienten wurde ein Hämatom an der Operationswunde mit einem Durchmesser von größer als 2 cm entlang des Hautschnittes gemessen.

Die subkutane Injektion von Heparin DHE bereitete etwa 60 % der Patienten Schmerzen unterschiedlicher Intensität und Dauer. 46 % der Patienten gaben geringe Schmerzen an, 14 % klagten über intensive Schmerzen. Bei zwei Patienten mußte wegen der Injektionsschmerzen das Prophylaktikum abgesetzt werden.

Einer unserer Patienten, dem Heparin DHE als Prophylaktikum verordnet wurde, entwickelte am dritten post Tag eine allergische Vaskulitis. Als Ursache dieser Reaktion wurde das Medikament Heparin DHE vermutet. Allerdings konnte das Antibiotikum Klinomycin, das dem Patienten aufgrund einer post operativen Pneumonie verabreicht wurde, als Ursache der Vaskulitis nicht ausgeschlossen werden. Sowohl Heparin DHE, als auch Klinomycin wurden sofort vom Therapieplan abgesetzt.

Als zusätzliche unangenehme Begleiterscheinung erwies sich in dieser Studie die vermehrte Belastung des Pflegepersonals und die Störung der Patienten durch die zahlreichen Injektionen, die zweimal täglich durchgeführt wurden.

3.3. Bedeutung präoperativer Faktoren bzw. präoperativer Risiken

Es steht außer Zweifel, daß bestimmte präop Faktoren, insbesondere Alter, Malignombefall, sowie Vorerkrankungen wie kardiale Störungen, vorausgegangene Lungenembolie bzw. Thrombose und Varikose in hohem Maße zu tiefen Venenthrombosen prädisponieren.

Aus diesem Grunde muß die Wirksamkeit eines Thromboseprophylaktikums immer unter dem Aspekt beurteilt werden, ob sich in Gruppen besonders gefährdeter Patienten die Thromboseinzidenz in gleicher Weise senken läßt wie bei Patienten ohne wesentliche Risikofaktoren.

Die geringe Fallzahl in dieser Studie gestattet keine exakte Aussage über die Wirksamkeit der verwendeten Prophylaktika bei den Patienten mit präop Risikofaktoren, die Analyse der Ergebnisse zeigt aber, daß auch bei diesem gefährdeten Personenkreis ein wirksamer Thromboseschutz erreicht wurde.

Die Bestätigung dieser Aussage müßte in weiterführenden Arbeiten geklärt werden.

In dieser Studie ergab sich keine Beziehung zwischen zunehmendem Alter und Thromboseentstehung. In Gruppe A traten TVT bei Patienten verschiedener Altersgruppen auf, ohne Bevorzugung höherer Altersstufen.

Die beiden TVT-Patienten der Gruppe B gehörten zu den Altersgruppen der vierten und fünften Dekade.

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu vielen anderen Studien, in denen gezeigt werden konnte, daß mit zunehmenden Alter die Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen signifikant ansteigt (53, 57, 73, 84, 86, 117, 122, 139, 159, 218).

Maligne Erkrankungen waren bei 12 (21 %) von 51 Patienten der Gruppe A und bei 15 (32 %) von 46 Patienten der Gruppe B bekannt.

Die TVT-Inzidenz bei Patienten mit malignen Erkrankungen betrug in Gruppe A 17 %, bei Patienten der Gruppe B 7 %. Im Vergleich dazu traten bei den übrigen Patienten mit benignen Erkrankungen in Gruppe A in 13 %, in Gruppe B in 3 % der Fälle TVT auf.

Das Ergebnis zeigt, daß kein signifikanter Unterschied in der TVT-Inzidenz zwischen Patienten mit malignen im Vergleich zu Patienten mit benignen Erkrankungen besteht.

In anderen Arbeiten hingegen konnte gezeigt werden, daß Patienten mit Malignomen pop zwei- bis dreimal häufiger ein TVT entwickeln als Vergleichspatienten ohne maligne Erkrankung (38, 62, 73, 88, 117, 118, 131, 222, 256, 279).

Als weiterer präop Risikofaktor ist eine vorausgegangene Thrombose bzw. Lungenembolie anzusehen.

In dieser Studie wurde bei 7 (14 %) von 51 Patienten der Gruppe A und bei 9 (19 %) von 46 Patienten der Gruppe B anamnestisch eine vorangegangene Thrombose festgestellt. Eine TVT entwickelte sich jedoch nur bei einem einzigen Patienten dieser Risikogruppe.

Eine Lungenembolie in der Vorgeschichte war bei 3 Patienten (6 %) der Gruppe A und bei 4 Patienten (9 %) der Gruppe B bekannt. Bei keinem dieser Patienten entwickelte sich eine TVT.

In zahlreichen anderen Studien konnte gezeigt werden, daß das Thromboserisiko bei einer vorausgegangenen Thrombose bzw. Lungenembolie deutlich erhöht wird (73, 139, 211, 244, 269).

Patienten mit Beinvarizen scheinen einem zweifach höherem Risiko in der Entwicklung von TVT ausgesetzt zu sein (86, 117, 139, 160, 206, 211).

Eine Varikose wurde bei 29 Patienten (57 %) der Gruppe A und bei 23 Patienten (50 %) der Gruppe B diagnostiziert.

Eine TVT trat in Gruppe A bei 4 (14 %) von 29 Patienten mit Beinvarizen auf. Bei den Patienten ohne Varikose entwickelten 3 Patienten (14 %) eine TVT. In der Gruppe B trat bei den Patienten mit einer bekannten Varikose keine TVT auf.

Kardiale Störungen, vor allem ein vorausgegangener Herzinfarkt oder eine kompensierte bzw. dekompensierte Herzinsuffizienz bedingen ein zwei- bis dreifach höheres Thromboserisiko (51, 57, 58, 83, 206, 231, 253, 277).

Erklärt wird dies durch ein verringertes Herzminutenvolumen durch venösen Rückstau und letztlich auch durch die krankheitsbedingte Immobilisation des Patienten.

In der vorliegenden Studie wurde eine Herzinsuffizienz bei 22 Patienten (43 %) der Gruppe A und bei 31 Patienten (67 %) der Gruppe B festgestellt.

Von diesen Patienten entwickelten 4 Patienten (18 %) in der Gruppe A und 1 Patient (3 %) in der Gruppe B eine Thrombose. Vergleichend dazu fanden sich in Gruppe A bei 3 (10 %) von 29 Patienten ohne Herzinsuffizienz, in Gruppe B bei 1 (6 %) von 15 Patienten ohne Herzinsuffizienz thromboembolische Komplikationen.

Auch in diesem Fall konnte bei den Patienten mit dem Risikofaktor Herzinsuffizienz keine erhöhte Inzidenz festgestellt werden.

Einschränkend ist zu sagen, daß eine direkte Beziehung zwischen der Schwere der Herzinsuffizienz und dem Auftreten einer TVT besteht.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz aufgrund des damit verbundenen Operationsrisikos keinem operativen Eingriff unterzogen.

Die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen, daß bei Patienten mit Risikofaktoren, die nach heutigem Wissen in besonderer Weise zu TVT prädisponieren, eine erhöhte Thromboseneigung nicht nachweisbar war.

Daraus mag gefolgert werden, daß mit einer Prophylaxe, wie sie in der vorliegenden Studie durchgeführt wurde, insbesondere auch Risikopatienten wirksam vor thromboembolischen Komplikationen geschützt werden können.

4. Bedeutung der Dextranskonzentration in der Thromboseprophylaxe

In den einzelnen Arbeiten über die Wirksamkeit von Dextran in der Thromboseprophylaxe wurde Dextran in unterschiedlicher Dosierung gegeben.

Dies bedeutet jedoch, daß bei der Dosierung von Dextran wichtige Parameter der einzelnen Patienten, insbesondere das Körpergewicht und damit das Verteilungsvolumen, die der Dosierung der meisten Medikamente zugrunde gelegt werden, unberücksichtigt bleiben. Aus diesem Grunde liegen auch keine definitiven Ergebnisse vor, welche Dextranskonzentration zur Verhütung von Thrombosen ausreichend ist. Fest steht nur, daß Dextran in einer Konzentration bis ca. 20 g/l Plasma zu keinen Blutungskomplikationen und zu keinen mit Routinemethoden faßbaren Veränderungen im Gerinnungssystem führt (6, 61, 100, 282).

Zur Verbesserung und Standardisierung der TVT-Prophylaxe mit Dextran sollte jedoch die minimale Dosis und Serumkonzentration, die zu einer effektiven Thromboseverhütung notwendig ist, bekannt sein.

In dieser Arbeit wurde die Dextranskonzentration in g/l Plasma in Relation zum Körpergewicht bei der fraktionierten Gabe von 1000 ml Dextran bestimmt.

Die Berechnungen ergaben eine Dextranskonzentration zwischen 0,035 g/l Plasma pro kg KG am ersten post Tag bis 0,019 g/l Plasma pro kg KG am sechsten post Tag.

Unter der Voraussetzung, daß mit der Gabe von nur 1000 ml Dextran - 500 ml zu Beginn der Narkose und jeweils 100 ml

an den pop Tagen 1 bis 5 - eine äußerst effektive Prophylaxe tiefer Venenthrombosen erreicht werden konnte, scheinen diese Konzentrationen von Dextran im Serum zur Prophylaxe ausreichend zu sein.

Bei der genauen Analyse der Daten einzelner Patienten zeigt sich, daß die Dextrankonzentration im Plasma nicht nur allein von der verabreichten Dextranmenge abhängig ist. Offensichtlich wird die Dextrankonzentration im Plasma zusätzlich von weiteren, individuellen Faktoren beeinflusst.

Dabei könnten die Eliminationsgeschwindigkeit über die Nieren, der Abbau im retikuloendothelialen System der Leber oder auch eventuell im Plasma vorhandene Dextranasen eine Rolle spielen.

Ein Zusammenhang zwischen niedriger Dextrankonzentration im Plasma und Entstehung tiefer Venenthrombosen konnte nur vermutet werden, da bei der geringen Fallzahl eine definitive Aussage nicht zulässig erscheint.

5. Bedeutung des Faktor Xa-Inhibitor

Der Faktor X nimmt eine zentrale Stellung im Gerinnungssystem ein. Die kaskadenförmigen Reaktionsschritte des endogenen und exogenen Systems konvergieren in einer Reaktion in der Faktor X zu Faktor Xa aktiviert wird, der die Bildung von Prothrombin zu Thrombin katalysiert.

Im menschlichen Plasma konnte ein Antagonist zu Faktor Xa, der Faktor Xa-Inhibitor nachgewiesen werden (291, 296). Die Wirkung dieses Inhibitors ist im Gerinnungssystem von entscheidender Bedeutung:

Ist das Gleichgewicht zwischen Inhibitor und Faktor Xa gestört, führt eine Erhöhung der Faktor Xa-Konzentration zur explosionsartigen Aktivierung von Prothrombin, im umgekehrten Fall bleibt die Bildung von Thrombin aus.

Nachdem in einer Reihe biochemischer Studien festgestellt wurde, daß Faktor Xa-I mit Antithrombin III bzw. Heparin-Cofaktor identisch ist (41, 92, 225, 248, 281, 294), versucht man heute auf der Stufe der Interaktion von Faktor Xa-I mit Faktor Xa in das Gerinnungssystem im Sinne der Thromboseprophylaxe einzugreifen.

Weiterhin wird versucht, mit dem Faktor Xa I einen geeigneten Test zu entwickeln, um tiefe Venenthrombosen zu diagnostizieren bzw. um die Entwicklung tiefer Venenthrombosen bereits im Initialstadium erfassen zu können.

5.1. Bestimmung der individuellen Aktivität von Faktor Xa I als mögliches Screeningverfahren zur Erkennung von Risikopatienten

Die Schwierigkeit in der Behandlung thromboembolischer Komplikationen liegt darin, daß die betreffenden Patienten gewöhnlich erst dann therapiert werden, wenn sich bereits eine klinische Symptomatik zeigt und zum Teil lebensbedrohliche Konsequenzen für den einzelnen Patienten entstanden sind.

Erschwerend kommt hinzu, daß die Diagnose einer TVT bzw. einer Lungenembolie allein anhand der klinischen Symptomatik in den seltensten Fällen möglich ist. Ungefähr 50 bis 70 % der Patienten mit einer tiefen Venenthrombose zeigen einen asymptomatischen Verlauf (38, 72, 152, 201, 202, 239).

Die diagnostischen Verfahren zur Verifizierung thromboembolischer Erkrankungen sind heute die Phlebographie, der Radiofibrinogen-Test, die Angiographie der Pulmonalarterien und die Lungen- bzw. Perfusionsszintigraphie.

Diese Techniken sind jedoch zeitaufwendig, teuer und vor allem auch risikoreich, so daß sie als routinemäßige Untersuchungsverfahren nicht geeignet sind.

In dieser Studie wurde daher geprüft, ob die Bestimmung der Faktor Xa I Konzentration ein Screeningverfahren zur Erkennung von Risikopatienten werden könnte.

In einer Arbeit über die Faktor Xa I-Aktivität bei Patienten des chirurgischen und orthopädischen Fachbereichs berichteten die Autoren, daß Patienten, die ausgedehnte TVT entwickelten, einen signifikant erniedrigten Faktor Xa I - Spiegel aufwiesen (275).

Wir nahmen daher an, daß bei Patienten, bei denen sich im Vergleich zu gesunden Personen eine erniedrigte Faktor Xa I - Konzentration im Plasma nachweisen läßt, das Entstehen einer TVT begünstigt wird.

Patienten mit einer präoperativ niedrigen Ausgangskonzentration von Faktor Xa I könnten dann als Risikopatienten erkannt und durch individuelle Prophylaxe geschützt werden.

Die präop gemessene Aktivität wurde auf die Werte von Faktor Xa I im Plasma gesunder Kontrollpersonen bezogen und in Prozent zu deren Aktivitäten (Serumpool) ausgedrückt.

Aufgrund der Streubreite der Werte wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt:

Patienten mit einer Faktor Xa I-Aktivität unter 75 %, zwischen 75 und 100 % und über 100 %.

Unsere Vermutung, daß sich tiefe Venenthrombosen insbesondere bei Patienten mit einer niedrigen Ausgangskonzentration von Faktor Xa I entwickeln, konnte jedoch nicht bestätigt werden.

Bei der Auswertung zeigt sich eine gleichmäßige Verteilung der TVT-Patienten auf die drei verschiedenen Patientengruppen; allerdings war im Kollektiv auch kein Patient mit extrem niedriger Faktor Xa I-Aktivität!

Die Identifizierung der Risikopatienten aufgrund der Bestimmung der Faktor Xa I-Ausgangskonzentration scheint daher nach unseren Untersuchungen somit nicht möglich.

Einschränkend ist festzustellen, daß der direkte Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe fehlt.

Somit ist keine Aussage darüber möglich, ob bei unbehandelten Patienten eine Beziehung zwischen erniedrigter Ausgangsaktivität von Faktor Xa I und Thromboseentstehung besteht.

Analysiert man allerdings als Vergleichskollektiv die Patienten der Gruppe A, denen Dextran als Prophylaktikum infundiert wurde (Dextran hat keinen unmittelbaren Einfluß auf die Faktor Xa I-Aktivität), so ergibt auch die Auswertung der Ergebnisse von Gruppe A keine Beziehung zwischen Ausgangskonzentration von Faktor Xa I und Auftreten einer Thrombose. Die Patienten der Gruppe A mit einer TVT sind nämlich unabhängig von deren Faktor Xa I - Ausgangskonzentration gleichmäßig in drei Kollektiven mit unterschiedlicher Faktor Xa I - Konzentration vertreten.

Da weitere vergleichende Untersuchungen in der Literatur fehlen und die vorgelegten Patienten- und TVT-Fälle nicht ausreichend sind, kann letztlich keine Aussage zu der Frage gemacht werden, ob sich die Faktor Xa I - Bestimmung als Screeningverfahren zur Erkennung von Risikopatienten eignen wird; ein echtes, das heißt einfaches Screeningverfahren wird sie jedoch aufgrund der Schwierigkeit der Handhabung und des Zeitaufwandes schwerlich werden. Der Test hat sich in der Wissenschaft bewährt, ist aber für die Routine bis heute ungeeignet.

5.2. Bestimmung der Faktor Xa I-Konzentration in der pop Phase zur Früherkennung von Thrombosen

In der vorliegenden Studie wurde auch die Frage untersucht, ob der Entwicklung tiefer Venenthrombosen zunehmende Konzentrationserniedrigungen von Faktor Xa I vorausgehen.

Diese Frage stellte sich, da die TVT bei den einzelnen Patienten zum Zeitpunkt der niedrigsten Aktivität von Faktor Xa I diagnostiziert wurde.

Bei einer positiven Beantwortung dieser Fragestellung wäre die Möglichkeit gegeben, auch ohne RFT und Phlebographie dann in einer sehr frühen Phase der Thromboseentstehung geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen, welche die weitere Entwicklung der Thrombose verhindern könnte.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen legen den Schluß nahe, daß tatsächlich eine Korrelation zwischen erniedrigter Aktivität von Faktor Xa I und Thrombosemanifestation zu bestehen scheint. Dabei bleibt unbeantwortet, ob der Aktivitätsabfall von Faktor Xa I zur Thrombose führt oder ob die Aktivitätsabnahme Ausdruck eines gestörten Gleichgewichts im Gerinnungssystem ist, das letztlich zur Thrombose führt.

Allerdings konnte von uns nicht gezeigt werden, daß dem Thrombosebeginn zeitlich ein Abfall von Faktor Xa I vorausgeht. Zu den Zeitpunkten erniedrigter Konzentrationen von Faktor Xa I war nämlich die Thrombose bereits im RFT nachweisbar!

Die Autoren einer vergleichenden Studie untersuchten speziell das Verhalten von Faktor Xa I in der frühen pop Phase. Den Patienten wurde am Operationstag und in der unmittelbaren pop Phase in kurzen Zeitabständen Blut zur Bestimmung der Aktivität von Faktor Xa I entnommen (276).

Die Patienten, die ausgedehnte tiefe Venenthrombosen entwickelten, wiesen am Operationstag und an den ersten zwei pop Tagen einen signifikant erniedrigten Faktor Xa I - Spiegel auf. Typischerweise fand sich bei diesen Patienten in mindestens zwei von fünf Proben eine Konzentration von Faktor Xa I, die um mehr als 24 % unter dem Ausgangswert lag.

Bei Patienten ohne TVT und bei Patienten mit nur kleinen TVT änderte sich die Faktor Xa I-Aktivität während der pop Phase gegenüber den präop gemessenen Werten nur geringfügig. In höchstens einer von fünf Proben fand sich eine um etwa 15 % gegenüber dem Ausgangswert erniedrigte Konzentration von Faktor Xa I.

Die erniedrigte Konzentration, die bei den TVT-Patienten gefunden wurde, wird nicht als ursächlicher Grund der Thromboseentstehung angesehen, sondern spiegelt nach Meinung der Autoren Störungen im Gerinnungssystem wieder, die zur Thrombose führten.

Besondere Bedeutung kommt dem Befund zu, daß eine Prophylaxe die zum Zeitpunkt des Abfalls der Faktor Xa I-Konzentration begonnen wurde, praktisch keine Wirkung mehr aufwies.

Die Klärung der Frage, inwieweit die Bestimmung der Aktivität von Faktor Xa I im Verlauf der pop Phase als Screeningverfahren zur Früherkennung sich entwickelnder Thrombosen geeignet ist, bleibt weiterführenden Arbeiten vorbehalten.

6. Kosteneffekt

Der Anteil der Venenerkrankungen an der Gesamtmorbidität wird auf etwa 20 bis 70 % geschätzt, der Anteil an der Arbeitsunfähigkeit liegt bei 2,5 % (265).

An der medizinischen Universitätsklinik Zürich waren im Jahr 1973 tiefe Venenthrombosen mit ca. 2,5 % an der Hauptdiagnose beteiligt, und wurden in weiteren 2 % der Fälle als Nebenerkrankung diagnostiziert (288).

Unter Berücksichtigung von Aufnahmezahlen, Verweildauer und Pflegesatz hat der Autor Kosten von rund 2,5 Millionen Schweizer Franken pro einer Million Einwohner pro Jahr für die Schweiz berechnet.

Die überwiegende Zahl der Venenkranken befindet sich jedoch in ambulanter Behandlung mit einer langen Arbeitsunfähigkeit und den entsprechenden Kosten für die verschiedensten Formen von Versicherungsleistungen.

Berücksichtigt man heutige Kostensätze, so ergibt sich daraus die große sozialmedizinische Bedeutung, die der Behandlung venöser Erkrankungen, insbesondere der Behandlung thromboembolischer Komplikationen, zukommt.

Als einzige Möglichkeit, tiefe Venenthrombosen und thromboembolische Komplikationen wirksam zu verhindern, bietet sich heute die allgemeine Thromboseprophylaxe an.

In zahlreichen Studien wurde die Bedeutung und die Wirksamkeit verschiedener Medikamente nachgewiesen.

Zur wirtschaftlichen Ordnungsweise gehört aber auch die Verpflichtung des Arztes, sich im Rahmen des Möglichen über die Preise der von ihm verordneten Arzneimittel zu unterrichten. Selbstverständlich bleibt vor dem Preis eines Arzneimittels der therapeutische Nutzen unter Berücksichtigung von Qualität und Unbedenklichkeit entscheidend.

Die folgende Zusammenstellung (berechnet nach den in der Studie verordneten Mengen) gibt Aufschluß über den Kostenaufwand pro Patient in Gruppe A bzw. B.

Die derzeitig geltenden Preise sind der Roten Liste 1980 (232) entnommen.

Gruppe A (Dextran): 62,80 DM pro Patient

Gruppe B (Heparin DHE): 74,70 DM pro Patient.

Die Kostenaufstellung ergibt einen geringen Preisvorteil für Dextran 60. Allerdings kommt selbst diesem geringen Preisunterschied Bedeutung zu, wenn man die große Anzahl von Patienten bedenkt, die eine Prophylaxe erhalten.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Von Oktober 1977 bis Juli 1978 wurde in der chirurgischen Universitätsklinik München eine prospektive, randomisierte Studie an insgesamt 161 Patienten durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit wurden Macrodex 6 % (Dextran 60) und Heparin-Dihydergot (Heparin DHE) hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in der postoperativen Thromboseprophylaxe verglichen.

Die tiefen Venenthrombosen wurden mit ^{125}J -Radiofibrinogentest diagnostiziert und anhand von Phlebographien dokumentiert.

Dextran 60 als auch Heparin DHE können postoperative thromboembolische Komplikationen gleich wirksam verhüten.

Gravierend ist die Beobachtung, daß kein einziger Patient, bei dem mit dem Radiofibrinogentest eine tiefe Venenthrombose diagnostiziert wurde, eine "typische" klinisch Symptomatik zeigte.

Untersuchungen über das Auftreten von tiefen Venenthrombosen in Abhängigkeit von der Dextran-Konzentration im Plasma ergaben, daß eine Dextranskonzentration zwischen 0,035 g/l Plasma pro kg Körpergewicht am ersten postoperativen Tag und 0,019 g/l Plasma pro kg Körpergewicht am sechsten postoperativen Tag zur Thromboseprophylaxe ausreicht.

Über einen möglichen Zusammenhang zwischen einer niedrigen Dextran-Konzentration pro kg Körpergewicht und dem Auftreten einer tiefen Venenthrombose kann keine definitive Aussage gemacht werden.

Untersuchungen über das Verhalten der Aktivität von Faktor Xa-Inhibitor der Patienten der Prophylaxegruppe A ergaben in der prä- bzw. postoperativen Phase zwischen den Patienten mit und ohne TVT keinen signifikanten Unterschied.

In der Prophylaxegruppe Heparin DHE entwickelten die Patienten ihre tiefe Venenthrombose jeweils zum Zeitpunkt der niedrigsten Aktivität von Faktor Xa-Inhibitor.

Die Ergebnisse legen den Schluß nahe, daß eine Korrelation zwischen der Aktivität von Faktor Xa-Inhibitor und der Thromboseentstehung vorliegt.

Die Möglichkeit daraus ein Screening-Verfahren für tiefe Venenthrombosen zu entwickeln, müßte in weiterführenden Arbeiten geprüft werden.

Untersuchungen über den Einfluß der Prophylaktika auf die Aktivität von Faktor Xa-Inhibitor zeigten, daß Dextran 60 auf die Aktivität keine Wirkung ausübt.

Heparin DHE vermag die Aktivität von Faktor Xa-Inhibitor bei Patienten mit erniedrigten Basiswerten vermehrt zu stimulieren.

G. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Aberg M., Bergentz S.E., Hedner U.: The effect of dextran on the lysability of ex vivo thrombi. *Ann.Surg.* 181: 342, 1975
- 2 Aberg M., Bergentz S.E., Hedner U.: Antithrombotic effect of hemodilution with dextran. *Bibliotheca Haemat.* 41: 125, 1975
- 3 Aberg M., Bergentz S.E., Hedner U.: Effect of dextran on factor VIII (Antihemophilic Factor) and platelet function. *Acta Chir.Scand.* 143: 1, 1977
- 4 Aberg M., Arfors K.E., Bergentz S.E.: Effect of dextran on factor VIII and thrombus stability in humans. Significance of varying infusion rates. *Acta Chir Scand.* 143: 417, 1977
- 5 Aberg M., Nilsson I.M.: Fibrinolytic activity of the vein wall after surgery. *Br. J. Surg.* 65: 259, 1978
- 6 Aberg M.: On effect of dextran on lysability and structure of ex vivo thrombi. platelet function and factor VIII
Lund, Univ. Med. Fak., Diss. 1978
- 7 Aberg M., Hedner U., Bergentz S.E.: Effect of dextran 70 on factor VIII and platelet function in von Willebrand's disease. *Thromb.Res.* 12: 629, 1978
- 8 Aberg M., Hedner U., Bergentz S.E.: Effect of dextran on factor VIII and platelet function. *Ann.Surg.* 189: 243, 1979
- 9 Abernethy E.A., Hartsuck J.M.: Postoperative pulmonary embolism. A prospective study utilizing low dose heparin. *Am.J.Surg.* 128: 739, 1974
- 10 Abildgaard H.: Highly purified antithrombin III with heparin co-factor activity prepared by disc electrophoresis. *Scand.J.Clin. Lab. Invest.* 21: 81, 1968
- 11 Adolf J., Buttermann G., Weidenbach A., Gmeineder F.: Optimierung der pop Thromboseprophylaxe in der Gynäkologie. *Geburtsh. u. Frauenheilkunde* 38/ 98, 1978
- 12 Ahlberg A., Nylander G., Robertson B., Cronberg S., Nilsson I.M.: Dextran in prophylaxis of thrombosis in fractures of the hip. *Acta Chir.Scand. Suppl.* 387, S. 83, 1968
- 13 Almer L.O., Janzon L: Low vasula fibrinolytic activity in obesity. *Thromb.Res.* 6/ 171, 1975

- 14 Amundsen M.A., Spittell J.A., Thompson J.H., Owen C.A.: Hypercoagulability associated with malignant disease and with the postoperative state. *Ann.Intern.Med.*, 58: 608, 1963
- 15 Asbeck F.: Prophylaxe venöser Thrombosen und Embolien. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin (Stuttgart)*, 53: 846, 1977
- 16 Ballard R.M., Bradley-Watson P.J., Johnstone F.D., Kenney A., McCarthy T.G., Campbell S., Weston J.: Low doses of subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after gynaecological surgery. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 80: 469, 1973
- 17 Barber H.M., Feil E.J., Galasko C.S.B., Edwards D.H., Sutton R.A., Haynes D.W.: A comparative study of dextran 70, warfarin and low-dose heparin for the prophylaxis of thromboembolism following total hip replacement. *Postgraduate Med.J.* 53: 130, 1977
- 18 Barrie W.W., Wood E.H., Crumlish P., Forbes C.D., Prentice C.: Low-dosage Ancrod for prevention of thrombotic complications after surgery for fractured neck of femur. *Brit.med.J.* 4:130, 1974
- 19 Becker H.M.: Die Lungenembolie. Häufigkeit und Vorbeugungsmaßnahmen an der chirurgischen Universitätsklinik München. *Münch.med.Wschr.* 107: 766, 1965
- 20 Becker J., Schampi B.: The incidence of postoperative venous thrombosis of the legs. A comparative study on the prophylactic effect of dextran 70 and electrical calf-muscle stimulation. *Acta chir.Scand.* 139: 357, 1973
- 21 Bell W.R., Bolton G., Pitney W.R.: The effect of Arvin on blood coagulation factors. *Br.J.Haematol.* 15: 589, 1968
- 22 Bennet N.B., Ogston C.M., Mc Andrew G.M., Ogston D.: Studies on the fibrinolytic enzyme system in obesity. *J.Clin. Pathol.* 19: 241, 1966
- 23 Bergentz S.E.: Dextranprophylaxis in venous thromboembolism. In: venous problems in surgery. Eds.: Bergan J.J., Ayo J.S.T., Year Book Publishers, Chicago (USA), 1977, p.128
- 24 Bergquist D., Dahlgren S.: Leg vein thrombosis diagnosed by ¹²⁵I-fibrinogen test in patients with fracture of the hip: a study of the effect of early prophylaxis with dicoumarol or dextran 70. *Vasa* 2: 121, 1973
- 25 Bergquist D., Hallböök T.: Are there any differences in thrombosis prophylaxis and side effects between sodium and calcium heparin? *Proc.Sixth International Congress on Thrombosis and Haemostasis*, p.106, 1977
- 26 Bergquist D.: Prophylaxis of postoperative thromboembolic complications with low-dose heparin. *Acta chir.Scand.* 145:7, 1979
- 27 Bloom W.L., Harmer D.S., Bryant M.F., Brewer S.S.: Coating of vascular surfaces and cells. A new concept in prevention of intravascular thrombosis. *Proc.Soc.exp.Biol.a.Med.* 115:384, 1964

- 28 Bockslaff H., Barthels M., Stolle E., Trentz, Wuppermann T., Zech G.: Frühdiagnose von Beinvenenthrombosen mit dem Radiofibrinogentest bei Patienten mit alloplastischem Hüftgelenkersatz. Münch.med.Wschr. 116: 1397, 1974
- 29 Bonnar J.: Subcutaneous heparin and prevention of thrombosis. Lancet II: 539, 1972
- 30 Bonnar J., Walsh J.: Prevention of thrombosis after pelvic surgery by british dextran 70. Lancet: 614, 1972
- 31 Borchgrevink C.F., Enger E.: Low-molecular-weight dextran in acute myocardial infarction. Brit.med.J. 2: 1235, 1966
- 32 Brader J.J.: Thromboseprophylaxe mit niedrig dosiertem Dextran, Inaugural-Dissertation, Ludwig Maximilians Universität München, 1979
- 33 Breddin K.: Welche Verfahren haben sich bewährt: Antikoagulantien, Dextrane, Frühmobilisation? Med.Welt 27: 1238, 1976
- 34 Bronge A., Dahlgren S., Lindquist B.: Prophylaxis against thrombosis in femoral neck fractures. A comparison between dextran 70 and dicoumarol. Acta chir.Scand. 137: 29, 1971
- 35 Browse N.L., Negus P.: Prevention of postoperative leg vein thrombosis by electrical muscle stimulation. An evaluation with ^{125}J -labelled fibrinogen. Brit.med.J. 3: 615, 1970
- 36 Browse N.L., Clemenson G., Groft D.N.: Fibrinogen-detectable thrombosis in the legs and pulmonary embolism. Brit.med.J. 1: 603, 1974
- 37 Borwse N.L.: Personal views on published facts. What should I do about deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Ann.rev.Coll.Surg.Engl. 59: 138, 1977
- 38 Browse N.L., Gray L., Morland M.: Changes in the blood fibrinolytic activity after surgery (the effect of deep vein thrombosis and malignant disease). Brit.J.Surg. 64: 23, 1977
- 39 Brugarolas A., Mink I.B., Elias E.G., Mittelman A.: Correlation of hyperfibrinogenemia with major thromboembolism in patients with cancer. Surg.Gynecol.Obstet. 136: 75, 1973
- 40 Burbach H.: Über eine wirksame Thromboseprophylaxe bei urologischen Operationen. Zbl.Chir. 85: 619, 1960
- 41 Burstein M.: Sur l'inactivation de la thrombine par le plasma heparine. Arch.Int.Pharmacodyn.Ther. 101: 285, 1955
- 42 Butler M.J., Matthews F., Irwing M.H.: The incidence of post-operative deep vein thrombosis after splenectomy. Clin.Oncol. 3: 51, 1977
- 43 Buttermann G., et al: Untersuchungen über die postoperative Thromboembolieprophylaxe nach einem neuen medizinischen Behandlungsprinzip. Dtsch.med.Wschr. 100: 2065, 1975

- 44 Buttermann G.: Untersuchungen zur medizinischen Prophylaxe postoperativer Thromben und Embolien. Habilitationsschrift, Technische Universität, München, 1976
- 45 Buttermann G., Theisinger W., Weidenbach A., Hartung R., Welzel D. Pabst H.W.: Quantitative Bewertung der postoperativen Thromboembolieprophylaxe. Med.K.in. 72: 1624, 1977
- 46 Buttermann G., Theisinger W., Pabst H.W.: Prophylaxis of post-operative thromboembolism: clinical trial studying Heparin 2 x 5000 I.U./die versus Heparin 2 x 5000 I.U./die and Dihydroergotamine 2 x 0,5 mg/die. Thromb.Haemostas.42: 462,1979
- 47 Bygdeman S., Eliasson R., Gullbring B.: Effect of dextran-infusion on the adenosine diphosphate induced adhesiveness and the spreading capacity of human blood platelets. Thromb.Diath.Haemorrh. 15/ 451, 1966
- 48 Bygdeman S.: Prevention and therapy of thromboembolic complications with dextran. Progr.Surg. 7: 114, 1969
- 49 Byrne J.J., O'Neil E.E.: Fatal pulmonary emboli. A study of 130 autopsy-proven fatal emboli. Am.J.Surg. 83: 47, 1952
- 50 Carlin G., Saldeen T.: Effect of dextran on fibrinolysis inhibition activity in serum. Thromb.Res. 12: 1165, 1978
- 51 Carlotti J., Hardy I.B., Linton R.R., White P.D.: Pulmonary embolism in medical patients. JAMA, 134: 1447, 1947
- 52 Carter A.E., Ehan R.: The prevention of postoperative deep venous thrombosis with dextran 70. Brit.J.Surg. 60: 681, 1973
- 53 Clagett G.P., Salzman E.W.: Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. N.Engl.J.of Med. 29: 93, 1974
- 54 Clagett G.P., Salzman E.W.: Prevention of venous thromboembolism. Prog. in Cardiovasc.Diseases. 17: 345, 1975
- 55 Clark C., Cotton L.T.: Blood-flow in deep veins of leg : Recording technique and evaluation of methods to increase flow during operation. Brit.J.Surg. 55: 221, 1968
- 56 Coon W.W., Collier F.A.: Clinicopathologic correlation in thromboembolism. Surg.Gynec.Obstet. 109: 259, 1959
- 57 Coon W.W., Collier F.A.: Some epidemiologic considerations of thromboembolism. Surg.Gynecol.Obstet. 109: 487, 1959
- 58 Coon W.W.: Risk factors in pulmonary embolism. Surg.Gynecol. Obstet. 143: 385, 1976
- 59 Cope C., Reyes T., Skversky N.J.: Phlebographic analysis of the incidence of thrombosis in hemiplegia. Radiology 109: 581, 1973
- 60 Corrigan T.P., Kakkar V.V., Fossard D.P.: Low dose subcutaneous heparin - optimal dose regimen. Brit.J.Surg. 61: 320, 1974

- 61 Cronberg S., Robertson B., Nilsson I.M., Nilehn J.E.:
Suppressive effect of dextran on platelet adhesiveness. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 16: 384, 1966
- 62 Cotton L.T., Roberts V.C.: the prevention of deep vein
thrombosis with particular reference to medical methods of
prevention. *Surg.* 81: 228, 1977
- 63 Council on Thrombosis of the American Heart Association:
Prevention of venous thromboembolism in surgical patients
by low-dose heparin. *Circulation* 55: 423, 1977
- 64 Covey T.H., Sherman L., Bau A.E.: Low dose heparin in post-
operative patients. *Arch.Surg.* 110: 1021, 1975
- 65 Daniel W.J., Moore A.R., Flanc C.: Prophylaxis of deep vein
thrombosis with dextran 70 in patients with a fractured neck
of the femur. *Aust.Nz.J.Surg.* 41: 289, 1972
- 66 De Bakey M.E.: A critical evaluation of the problem of thrombo-
embolism. *Int.Abstr.Surg.* 98: 1, 1954
- 67 De Takats G.: The subcutaneous use of heparin. *Circulation*
2: 837, 1950
- 68 Dhall T.Z., Bryce W.A.J., Dhall D.P.: Effects of dextran on
the molecular structure and tensile behavior of human fibrin.
Thromb.Haemostas. 35: 737, 1976
- 69 Dick W.; et al: Results of alternating anticoagulant prophylaxis
in surgery. *Thromb.Diath.Haemorrh.* 3: 11, 1959
- 70 Doran F.S.A., Drury M., Sivyer A.: A simple way to combat the
venous stasis which occurs in the lower limbs during surgical
operations. *Br.J.Surg.* 51: 486, 1964
- 71 Edwards E.A.: Migrating thrombophlebitis associated with
carcinoma. *N.Engl.J.Med.* 240: 1030, 1949
- 72 Elsner-Mackey P., Ledermair O., Schastok H., Vinazzer H.:
Zur Wirkung von MakroDEX auf die postoperative Thromboembolie-
frequenz. *Wien.med.Wschr.* 119: 149, 1969
- 73 Encke A.: Pathophysiologie der Thrombose. *Langenbecks Arch. Chir.* 345: 323, 1977
- 74 Evarts C.M., Feil E.I.: Prevention of thromboembolic disease
after elective surgery of the hip. *J.Bone J.T.Surg.* 53:
1271, 1971
- 75 Evarts C.M., Alfidi S.: Thromboembolism after total hip re-
placement: failure of low dose heparin in prevention.
JAMA 225: 515, 1973
- 76 Fey K.H., Herzfeld U., Saggan W., Oehlschlager M.: Post-
operative Thromboseprophylaxe durch Tonisierung des caudalen
Venensystems. *Med.Klin.* 70: 1553, 1975

- 77 Fischer M.: Möglichkeiten der medikamentösen Thromboseprophylaxe unter besonderer Berücksichtigung der prä-, per- und postoperativen Behandlungszeit. *Zbl.Chir.* 102: 449, 1977
- 78 Flanc C., Kakkar V.V., Clarke M.B.: The detection of venous thrombosis of the legs using ^{125}J -labelled fibrinogen. *Br.J.Surg.* 55: 742, 1968
- 79 Flute P.T.: Thromboembolic disease. *Clin-Haematol.* 6: 731, 1977
- 80 Fratantoni J., Wessler S.: Prophylactic therapy of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. United States Government Printing Office. DHEW Publication No.(NIH) 76-866, 1975, pp 254
- 81 Frick G., Frick U.: Einige neuere Aspekte der Thromboseentstehung und -prophylaxe. *Zeitschr.für d.gesamte Innere Med.* 30: 561, 1975
- 82 Furhoff A.-K.: Anaphylactoid reaction to dextran. A report of 133 cases. *Acta Anaesth.Scand.* 21: 161, 1977
- 83 Gallus A.S., Hirsh J., Tuttle R.J.: Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N.Engl.J.Med.* 288: 545, 1973
- 84 Gallus A.S.: Venous thromboembolism: incidence and clinical risk factors. Madden J.L., Hume M. *Venous thromboembolism* New York, Appleton--Century-Crofts 1976
- 85 Gallus A.S., Hirsh J., O'Brian S.E., McBride J.A., Tuttle R.J., Gent M.: Prevention of venous thrombosis with small subcutaneous doses of heparin. *JAMA* 235: 1980, 1976
- 86 Gallus A.S., Hirsh J.: Prevention of venous thromboembolism. *Semin.Thromb.Haemostas.* 2: 232, 1976
- 87 Gallus A.S., Hirsh J., Hull R., van Alken W.G.: Treatment of thromboembolic disease. *Semin.Thromb.Haemostas.* 2: 291, 1976
- 88 Gastpar H.: Maligne Geschwülste und Thrombosen. *Med.Welt* 27: 1737, 1976
- 89 Gelin L.E.: Studies of anemia of injury. *Acta Chir.Scand., Suppl.* 210, 1956
- 90 Gelin L.E., Jansen H.: Moderate preoperative hemodilution. Mortality and thrombosis formation in general surgery. *Bilb.Haematol.* 41: 239, 1975
- 91 Geloven F.J.M., Wittebol P., Sixma J.J.: Comparison of postoperative coumarin, dextran 40, and subcutaneous heparin in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Acta Med.Scand.* 202: 367, 1977
- 92 Gerendas M.: Thrombin inactivation as an enzymatic process. *Thrombos Diathes.haemorrh.* 4: 56, 1960
- 93 Gibbs M.N.: Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed rest. *Brit.J.Surg.* 45: 209, 1957

- 94 Gjores J.E.: The incidence of venous thrombosis and its sequelae in certain districts of Sweden. Acta Chir.Scand. suppl. 206, 1956
- 95 Godenschweger J., Arlt E., Arlt B.: Unverträglichkeitsreaktionen nach Infusion kolloidaler Volumen-Ersatzmittel während der Narkose. Fortschr.Med. 96: 227, 1978
- 96 Gordon S.G., Franks J.J., Lewis B.: Cancer procoagulant A: a factor X activating procoagulant from malignant tissue. Thromb.Res. 6: 127, 1975
- 97 Gordon-Smith I.C.: Proceedings: Postoperative deep vein thrombosis. Thromb.Diath.Haemorrh. 34: 569, 1975
- 98 Graeff H., Kuhn W.: Beeinflussung der Vorphase der Gerinnung durch Dextran 150. II. Mitteilung: In vivo-Studien am Kaninchen. Klin.Wschr. 44: 646, 1966
- 99 Grönwall A., Ingelman B.: Untersuchungen über Dextran und sein Verhalten bei parenteraler Zufuhr. Acta physiol. Scand. 7: 97, 1944
- 100 Gruber U.F.: Blutersatz. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1968
- 101 Gruber U.F., Sturm V., Rem J., Schaub N., Rittmann W.W.: The present state of prevention of postoperative thromboembolic complications, in K.Messmer and H.Schmid-Schönbein: International Hemodilution. Bibl.Haematol. 41: 98, 1975
- 102 Gruber U.F.: Postoperative Thromboembolie. Helv.Chir. Acta 42, 655, 1975
- 103 Gruber U.F., Hohl M., Sturm V.: Intra- und postoperative Thromboseprophylaxe. Klin.Anästhesiol, Intensivther. 9: 17, 1975
- 104 Gruber U.F.: Dextran and the prevention of postoperative thromboembolic complications. Surg.Clin.North.Am. 55: 679, 1975
- 105 Gruber U.F.: Prevention of thromboembolic complications. The problem and alternatives. in Dextran- 30 years. Ed.: Lewis D.H., Almquist & Wiksell, Stockholm p. 55, 1977
- 106 Gruber U.F., Duckert F., Fridrich R., Torhorst J., Rem J.: Prevention of postoperative thromboembolism by dextran 40, low doses of heparin, or xantinol nicotinate. Lancet I, 207, 1977
- 107 Gruber U.F.: Klinische Diagnostik thromboembolischer Komplikationen. Langenbecks Arch.Chir. 345: 331, 1977
- 108 Gruber U.F., Schnyder M., Aarburg von R.: Thromboembolische Komplikationen in der Chirurgie des Bewegungsapparates. Orthopädie 6: 186, 1977
- 109 Gruber U.F.: Wirkungsmechanismus der Dextranprophylaxe. Ther. Umschau 34: 338, 1977

- 110 Gruber U.F.: Thromboseprophylaxe in der Chirurgie.
ther.Umschau 34: 356, 1977
- 111 Gruber U.F., Bucher H.: Soll man zur Prophylaxe postoperativer thromboembolischer Komplikationen Heparin mit Dihydroergotamin kombinieren? Schweiz.Med.Wochschr. 108: 1833, 1978
- 112 Gruber U.F., Saldeen T., Brockop T., Eklöf B., Eriksson J., Goldie J., Gran L., Höhl M., Jonsson T., Kristersson S., Ljungström K.G., Lund T., Maartman H.: Incidences of fatal postoperative pulmonary embolism after prophylaxis with dextran 70 and low-dose heparin: an international multicentre study. Brit.Med.J. 12: 69, 1980
- 113 Haas S., Wriedt-Lübbe I., Blümel G.: Mechanismus der Fibrinolyseaktivierung und der Fibrinolysehemmung. Med.Welt 29: 209, 1978
- 114 Hampson W.G.J., Hanis T.C., Lucas K.H.: Failure of low-dose heparin to prevent deep vein thrombosis after hip-replacement arthroplasty. Lancet II 795, 1974
- 115 Harke H., Thoenies R., Margraf J., Momsen W.: Der Einfluss verschiedener Plasmaersatzmittel auf Gerinnungssystem und Thrombozytenfunktion während und nach operativen Eingriffen. Anaesthesist 25: 366, 1976
- 116 Hartsuck J.M., Greenfield L.J.: Postoperative thromboembolism. Arch.Surg. 107: 733, 1973
- 117 Havig Ö.: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. An autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors. Acta Chir.Scand.Suppl. 478: 1, 1977
- 118 Heatley R.V., Morgan A., Hughes L.E., Okwanga W.: Preoperative or postoperative deep vein thrombosis? Lancet I 437, 1976
- 119 Hedin H., Richter W., Ring J.: Dextran-induced anaphylactoid reactions in man. Role of dextran reactive antibodies. Int.Arch.allergy appl.Immunol. 52: 145, 1976
- 120 Hedlund P.: Postoperative venous thrombosis in benign prostatic disease. Scand.J.Urol.Nephrol.Suppl. 27, 1975
- 121 Heinrich F., Burkhardt H., Haubach P.: Die internistische Therapie thromboembolischer Erkrankungen. Therapiewoche 28: 2373, 1978
- 122 Herzfeld U., Fey K., Saggau W., Oehlschläger M.: Diagnostik postoperativer Venenthrombosen mit Hilfe des Radiofibrinogen-tests. Der Chirurg 46: 267, 1975
- 123 Hirsh J.: Venous thromboembolism: Diagnosis, treatment, prevention. Hosp.Practice 10: 53, 1975
- 124 Hör G., Buttermann G., Theisinger W., Pabst H.W.: Prevention of postoperative thromboembolism by various treatments. Europ.J.Nucl.Med. 1: 197, 1976

- 125 Hofmann A., Ott H., Griot R., Stadler P.A., Frey A.J.: Das pharmakologische Profil von Dihydroergotamin. *Helv.Chim. Acta* 46: 2306, 1963
- 126 Hohl M., Luscher K.P., Gruber U.F.: Nebenwirkungen bei perioperativer Thromboembolieprophylaxe. *Gynäkol.* 11: 45, 1978
- 127 Hohl M., Luscher K.P., Gruber U.F.: Prophylaxis of deep vein thrombosis in gynecology. *Thromb.Haemostas.* 42: 303, 1979
- 128 Hubens A., Peeters R.: The case for more active prevention of deep vein thrombosis after major surgery. *Acta Chir.Belg.* 75: 402, 1976
- 129 Hume A., Karjakose T., Xavier Z.L., Turner R.H.: 125J-fibrinogen and the prevention of venous thrombosis. *Arch. Surg.* 107: 803, 1973
- 130 Hume M., Sevitt S., Thomas D.P.: Venous thrombosis and pulmonary embolism. Cambridge Commonwealth Fund, Harvard Univ.Press. 1970, p.4
- 131 Humphrey W.V., Walker A., Charlesworth D.: Altered viscosity and yield stress in patients with abdominal malignancy: relationship to deep vein thrombosis. *Brit.J.Surg.* 63: 559, 1976
- 132 Hutter O., Duckert F., Fridrich R., Gruber U.F.: Dextran 40 zur Prophylaxe tiefer Venenthrombosen in der Chirurgie. *Dt.Med.Wschr.* 101: 1834, 1976
- 133 Huttunen H.J., Mattila M.A.K., Hakaletto J., Kettunen K., Rehnberg V., Babinsky M.: Single infusion of dextran 70 in the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis. *Ann.Chir.Gynaec.Fenn.* 60: 119, 1971
- 134 Ingelmann B.: Enzymatischer Abbau des Dextrans. *Acta chem.Scand.* 2: 803, 1948
- 135 Jacobaeus U.: The effect of dextran on the coagulation of blood. *Acta Med.Scand.* 151: 505, 1955
- 136 Jansen H.: Postoperative thromboembolism and its prevention with 500 ml dextran given during operation. *Acta Chir.Scand. Suppl.* 427, 1972
- 137 Johnsson S.R., Bygdeman S., Eliasson R.: Effect of dextran on postoperative thrombosis. *Acta Chir.Scand.Suppl.* 387, 1968
- 138 Jung W., Fridrich r., Duckert F., Gruber U.F.: Der Radiofibrinogentest zur Diagnose frischer Venenthrombosen. *Schweiz. Med.Wschr.* 105: 391, 1975
- 139 Kakkar V.V., Howe C.T., Nicolaides A.N.: Deep vein thrombosis of leg. Is there a "High Risk" group? *Am.J.Surg.* 120: 527, 1970
- 140 Kakkar V.V., Field E.S., Nicolaides A.N., Flute P.T.: Low doses of heparin in prevention of deep vein thrombosis. *Lancet* II, 669, 1971

- 141 Kakkar V.V., Wessler S., Spindler J., Fossard D.P., Flute P.T., Crellin R.O., Yin E.T.: Efficacy of low doses heparin in prevention of deep vein thrombosis after major surgery. *Lancet* II, 101, 1972
- 142 Kakkar V.V.: The ^{125}J -labelled fibrinogen test for the detection of deep vein thrombosis. *Nucl.Med.Suppl.* 13: 211, 1974
- 143 Kakkar V.V.: Deep vein thrombosis. Detection and prevention. *Circulation* 51, 1975
- 144 Kakkar V.v., Corrigan T.P., Fossard D.P.: International Multicentre Trial: Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. *Lancet* II, 45, 1975
- 145 Kakkar V.V.: Die Prophylaxe der tödlichen postoperativen Lungenembolie. *Triangel* 16: 63, 1977
- 146 Kakkar V.V., Stamatakis J.D., Bentley P.G., Lawrence D., de Haas H.A., Ward V.P.: Prophylaxis for postoperative deep vein thrombosis. Synergistic effect of heparin and dihydroergotamine. *JAMA* 241: 39, 1979
- 147 Kakkar V.V., Bentley P.G., Lawrence D., de Haas H.A., Ward V.P.: Die Prophylaxe der postoperativen venösen Thromboembolie. *Münch.med.Wschr.* 121: 1152, 1979
- 148 Kjellman H.: The biological effects of dextran and there dependence upon molecular weight. *Farmaceutisk revy* (Stockholm) 64: 86, 1965
- 149 Kline A, Hughes L.E., Campbell H., Williams A., Zlosnick J., Leach K.G.: Dextran 70 in prophylaxis of thromboembolic disease after surgery: A clinical oriented randomized double-blind trial. *Brit.Med.J.* 1021: 109, 1975
- 150 Knothe W.: Venöse Thrombose und Lungenembolie, Prophylaxe und Therapie. *Der Chirurg* 40: 501, 1969
- 151 Köhler H.: Nebenwirkungen von kolloidalen Plasmaersatzmitteln. *Intensivbehandlung* 4: 138, 1978
- 152 Koekenberg L.J.L.: Experimental use of macrodex as a prophylaxis against postoperative thromboembolism. *Bull.Soc. int.Chir.* 21: 501, 1962
- 153 Koppenhagen K.: Scintigraphy in the study of the physiological and pathological circulation of the lungs. *Journee Medecine Nucleaire* du 26.5.73, Institut national des Radioelements, Bruxelles
- 154 Koppenhagen K., v.Nieding G., Kraekeler A., Wenig G., Löllgen W.: Effect of acceleration on distribution of lung perfusion and on respiratory gas exchange. *Pflügers Arch.* 342, 1973

- 155 Koppenhagen K., Wiechmann A., Frey E., Wenig G., Latka A., Zühlke H.: Klinisch experimentelle Ergebnisse mit Heparin-Dihydroergotamin. Dtsch.med.Wschr. 102: 1374, 1977
- 156 Koppenhagen K., Wiechmann A., Zühlke H.V., Wenig H.G., Häring R.: Leistungsfähigkeit und Risiko der Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie. Eine vergleichende Studie von Heparin Dihydroergotamin und low-dose Heparin. Therapiewoche 29: 5920, 1979
- 157 Korvald.E., Stren E.J., Ongre A.: Simultaneous use of warfarin sodium an dextran 70 to prevent postoperative venous thrombosis in patients with hip fractures. J.Oslo City Hosp. 23: 25, 1973
- 158 Krause W.H., Zimmermann P.: Dextran effect on changes in fibrin network structure. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.83: 1164,1977
- 159 Kristen H.: Welche Faktoren spielen eine Rolle bei Verschluss der Venen der Extremitäten auf der Basis der Häufigkeit der Verschlüsse? in: Rotter W., Kief H., Gross D. Lokalisierende Faktoren für Arterien- und Venenverschlüsse, Schattauer, Stuttgart, 1970
- 160 Kryzwanek H.J.: Die Diagnostik der venösen Thrombose. Therapiewoche 13: 1573, 1975
- 161 Kuhn W., Immich H., Schulze H., Dehnen E., Ghambir R.C., Graeff H.: Beeinflussung der Vorphase der Gerinnung durch Dextran 150. III. Mitteilung: In vivo Studien am Kaninchen. Thrombozytenagglutinationsbereitschaft, Eigenschaften des Inhibitors. Klin.Wschr. 45: 404, 1967
- 162 Kunz S., Drähne A., Briel R.C.: Prophylaxe der postoperativen Thromboembolie- Erfahrungen mit Heparin Dihydroergotamin in der Gynäkologie. in: Postoperative Thromboembolie. Hrsg.: Pabst H.W., Maurer G., Schattauer Verlag, Stuttgart, 133, 1977
- 163 Kunz S., Briel R.C.: Prevention of deep vein thrombosis in hysterectomy patients by low dose heparin, heparin dihydroergotamin and acenocoumarol. Thromb.Haemostas 42: 303, 1979
- 164 Laaksonen V.O., Arola M.K.J., Hannelin M., Inberg M.V.: Effect of anaesthesia on the incidence of postoperative lower limb thrombosis. Ann.Chir.Gynaecol.Fenn. 62: 304, 1973
- 165 Lahnborg G., Friman L., Bergström K., Lagergrin H.: Effect of low dose heparin on incidence of postoperative pulmonary embolism detected by photoscanning. Lancet I, 329, 1974
- 166 Lahnborg G., Bergström K.: Clinical and haemostatic parameters related to thromboembolism and low dose heparin prophylaxis in major surgery. Acta.Chir.Scand. 141: 590, 1975
- 167 Lambie J.M., Barber D.C., Dhall D.P., Matheson N.A.: Dextran 70 in prophylaxis of postoperative venous thrombosis. A controlled trial. Brit.Med.J. 2: 144, 1970

- 168 Langsjoen P.H.: Observation in the excretion of low molecular dextran. *Angiology* 16: 148, 1965
- 169 Lawrence E.A., Bowman D.E., Moore D.B., Bernstein G.I.: A thromboplastic property of neoplasms. *Surg.Forum* 3: 694, 1952
- 170 Lenggenhager K.: Genese, Prophylaxe und Therapie der postoperativen Fernthrombose. *Helv.Med.Acta* 6: 919, 1939
- 171 Lenggenhager K.: Über die Entstehung, Erkennung und Vermeidung der postoperativen Fernthrombose. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1948
- 172 Le Quesne L.P.: Relation between deep vein thrombosis and pulmonary embolism in surgical patients. *New Engl.J.Med.* 291: 1292, 1974
- 173 Levin J., Conley C.L.: Thrombocytosis in cancer. *Arch.Intern.Med.* 57: 77, 1976
- 174 Lewis D.H.: Dextran - 30 years. Symposia Universitatis Upsaliensis. Acta Universitatis Upsaliensis. Uppsala University, 1977
- 175 Loew D., Wellmer H., Baer H.K., Merquet U., Rumpf H., Petersen P.: Postoperative Thromboembolieprophylaxe mit Acetylsalicylsäure. *Dtsch.med.Wschr.* 99: 565, 1974
- 176 Loew D., Boehme K., Artik N.: Modell einer Studie zum Nachweis der antithrombotischen Wirkung von Acetylsalicylsäure zur postoperativen Thromboembolie-Prophylaxe. *Dtsch.med.Wschr.* 99: 588, 1974
- 177 Lorenz w., Doenicke A., Meßmer K., Reimann H.-J., Thermann M., Lahn W., Berr J., Schmal A., Dormann P., Regenfuß P., Hamelmann H.: Histamine release in human subjects by modified gelatin (Haemaccel) and dextran: an explanation for anaphylactoid reactions observed under clinical conditions. *Br.J.Anaesth.* 48: 151, 1976
- 178 Lowenthal R.M.: Toxicities of dextrans. *Transfusion* 16: 648, 1976
- 179 Lundsgaard-Hansen P., von Graffenrud A., Ruckley H.: Die therapeutische Wirkung von Blut, Macrodex, Physiogel und Ringer-Lösung in einem standardisierten haemorrhagischen Schock. *Helv.Chir.Acta* 33: 558, 1966
- 180 Lundsgaard-Hansen P.: Zirkulationssystem, Dextrane in Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Eds.: Kuemmerle H.P., Goossens N. pp 897, 1973
- 181 Mac Intyre I.M.: Heparin versus dextran in the prevention of deep - vein thrombosis. *Lancet* II, 118, 1974
- 182 Mannucci P.M., Citterio L.E., Panajotopoulos N.: Low-dose heparin and deep vein thrombosis after total hip replacement. *Thromb.Haemostas.* 36: 157, 1976

- 183 Matt E.M., Gruber U.F.: Prophylaxe postoperativer thrombo-embolischer Komplikationen mit subkutan verabreichten kleinen Heparin-Dosen. Fortschr.Med. 95: 669, 1977
- 184 Medical Research Council (Report of the Steering Committee): Effect of aspirin on postoperative venous thrombosis. Lancet II, 441, 1972
- 185 Mellander S., Nordenfelt N.: Comparative effect of dihydroergotamine and noradrenaline on resistance exchange and capacitance functions in the peripheral circulation. Clin. Sci. 39: 183, 1970
- 187 Meßmer K., Schmid-Schönbein H. (eds): Intentional Hemodilution. Biblioth.Haemat. Vol. 41: Basel, 1975
- 188 Meßmer K., Ljungström K.-G., Gruber U.F., Richter W., Hedin H.: Prevention of Dextran-induced anaphylactoid reactions by Hapten Inhibition. Lancet I, 975, 1980
- 189 Miller G.H., Hall R.J.C., Paneth M.: Pulmonary embolectomy, heparin and streptokinase: Their place in the treatment of acute pulmonary embolism. Am.Heart J. 93: 568, 1977
- 190 Miller S.P., et al: Coagulation disorders in cancer. I. Clinical and laboratory studies. Cancer 20: 1452, 1967
- 191 Moolten S.E., Vroman L., Vroman G.M.S., Goodman B.: Role of blood platelets in thromboembolism. Arch.Intern.Med.84: 667, 1949
- 192 Morin P., Choukroun J., Chabrier J.: Contribution a la prophylaxie des complications thromboemboliques. Utilisation des solutions de dextrane a bas poids moleculaire et agregation plaquettaire intravasculaire. Phlebologie 19: 43, 1966
- 193 Morris G.K., Mitchell A: Preventing thromboembolism in elderly patients with hip fractures: studies of low-dose heparin, dipyridamole, aspirin, flurbiprofen. Brit.Med.J. 1: 535, 1977
- 194 Muckle: The value of prophylactic anticoagulant therapy with warfarin after hip surgery. Acta Ortho.Scand. 45: 412, 1974
- 195 Mühe E.: Postoperative Thromboembolieprophylaxe durch Erhöhung der venösen Strömungsgeschwindigkeiten. Klinische und experimentelle Studie. Habil.Schrift, Erlangen-Nürnberg, 1973
- 196 Mühe E., Burghardt K.-H., Kolb W., Strobel G.: Eine neue Methode zur Prophylaxe postoperativer Venenthrombosen. Klinikarzt 3: 88, 1975
- 197 Mühe E.: Physikalische Möglichkeiten der Thromboseprophylaxe. Langenbecks Arch.Chir. 345: 345, 1977
- 198 Müller-Schweinitzer E., Brundell J.: Modification of canine vascular smooth muscle responses to dihydroergotamine by endogenous prostaglandin synthesis. Europ.J.Pharmacol. 34: 197, 1975

- 199 Mustard J.F.: The Problem. In: Platelets, Drugs and Thrombosis Symposium, Hamilton 1972, Eds. J.Hirsh, J.F. Cade, A.S. Gallus, E. Schönbaum. Karger, Basel 1975, p
- 200 Muzaffar T.Z., Stalker A.L., Bryce W.A.J., Dhall D.P.: Dextran and fibrin morphology. *Nature* 238: 288, 1972
- 201 Myhre H.O., Holen A.: Thromboseprophylaxe. Dextran oder Warfarin-Natrium? Eine kontrollierte klinische Untersuchung. *Nord.Med.* 82: 1534, 1969
- 202 Myrvold H.E., Persson J.-E., Svensson B., Wallensten S., Vikterlöf K.J.: Prevention of thromboembolism with dextran 70 and heparin in patients with femoral neck fractures.
- 203 Negus D., Pinto D.J., Le Quesne L.P., Brown N., Chapman M.: ¹²⁵J-labelled fibrinogen in the diagnosis of deep-vein thrombosis and its correlation with phlebography. *Brit.J.Surg.* 55: 835, 1968
- 204 Negus D., Pinjo D.J., Slack W.W.: Effect of small dosis of heparin on platelet adhesiveness and lipoproteinlipase activity before and after surgery. *Lancet* I, 1202, 1971
- 205 Negus D., Frudgood A., Wells B.W.: Ultra - low dose intravenous heparin in the prevention of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* I, 891, 1980
- 206 Netzer C.O.: Die Thrombo-Embolie. Grundlagen, Möglichkeiten und Erfolgsaussichten einer gezielten Prophylaxe. *Münch.Med. Wschr.* 117: 1397, 1975
- 207 Nicolaides A.N., Kakkar V.V., Field E.S., Renney J.T.G.: The origin of deep vein thrombosis: a venographic study. *Brit.J.Radiol.* 44: 653, 1971
- 208 Nicolaides A.N., Kakkar V.V., Field E.S., Fish P.: Venous stasis and deep-vein thrombosis. *Brit.J.Surg.* 59: 713, 1972
- 209 Nicolaides A.N., Dupont N.A., Desai S., Lewis J.D., Douglas J.N., Dodsworth J.H.: Small doses of subcutaneous sodium heparin in preventing deep venous thrombosis after major surgery. *Lancet* II, 890, 1972
- 210 Nicolaides A.N., Parsons D., Appleberg M., Horan F.T., Esah K.M., Walker C.J.: Small dose subcutaneous sodium heparin in preventing deep venovs thrombosis after major surgery. *Brit.J.Surg.* 61: 320, 1974
- 211 Nicolaides A.N., Irving D.: Clinical factors and the risc of deep venous thrombosis. In: *Thromboembolism*, A.N. Nicolaides, (Ed), Baltimore, University Park Press, 1975, pg 194
- 212 Nilsson I.M., Isacson S.: New aspects of the pathogenesis of thromboembolism. *Prog.Surg.* 11: 46, 1973
- 213 Nilsson I.M.: Gerinnung, Fibrinolyse und Venenthrombose. *Triangel* 16: 19, 1977

- 214 Ostendorf P.: Neue Aspekte zur Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen. *Therapiewoche* 26: 8464, 1976
- 215 Ott A., Hofmann A., Frey A.J.: Dihydroergotamine. *J.Amer. Chem.Soc.* 88: 1251, 1966
- 216 Owren P.A.: Developments in Thrombosis Research. In: *Recent advances in thrombosis*. Ed.: L.Poller, Churchill Livingstone, Edinburgh and London, 1973 p 1.
- 217 Pachter H.L., Riles T.s.: Low dose heparin: bleeding and wound complications in the surgical patient. A prospective randomized study. *Annal.Surg.* 186: 669, 1977
- 218 Palmberg S., Hirsjärvi E.: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in aged surgical patients. *Geron* 21: 46, 1976
- 219 Patat F.: Über die Fermentpolimerisation.I. Die Bildung von Dextran. *Monatsh.Chem.* 88: 560, 1957
- 220 Patat F., Meyer H.: Über die Fermentpolymerisation.II. Zur Kinetik der enzymatischen Dextransynthese. *Biochem.Z.* 330:209,1958
- 221 Payr E.: Gedanken und Beobachtungen über die Thromboemboliefrage. Anregungen einer Sammelforschung. *Zentr.f.Chir.* 57: 1961, 1930
- 222 Pineo G.F., Brain M.C., Gallus A.S.: Tumors, mucus production and hypercoagulability. *Ann.NY Acad.Sci.* 230: 262, 1974
- 223 Pitney W.r., Pettit J.E., Armstrong L.: Control of heparin therapy. *Brit.Med.J.* 2: 45, 1975
- 224 Popov-Cenic S., Schander K., Etzel F.: Changes in the plasma level of heparin and coagulation factors during the post-operative prophylaxis with heparin and heparin dihydroergotamin. *Thromb.Haemostas.* 42: 490, 1979
- 225 Quick A.J.: Normal antithrombin of blood and its relation to heparin. *Am.J.Physiol.* 123: 712, 1938
- 226 Rasche H., Dietrich M.: Hemostatic abnormalities associated with malignant diseases. *Eur.J.Cancer* 13: 1053, 1977
- 227 Rem J., Duckert F., Fridrich R., Gruber U.F.: Subkutane kleine Heparindosen zur Thromboseprophylaxe in der allgemeinen Chirurgie und Urologie. *Schweiz.Med.Wschr.* 105: 827,1975
- 228 Rieckert H.: Primäre Therapieziele bei der hypotonen Fehlregulation. *Fortschr.Med.* 89: 172, 1971
- 229 Ring J., Meßmer K.: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* I, 446, 1977
- 230 Rosenberg I.L., Evans M., Pollack A.V.: Prophylaxis of post-operative leg vein thrombosis by low dose subcutaneous heparin or preoperative calf muscle stimulation: a controlled clinical trial. *Brit.Med.J.* 1: 153, 1974

- 231 Rosenthal S.R.: Thrombosis and embolism: An analysis of 1000 autopsies. J.Lab:Clin.Med. 16: 107, 1930
- 232 Rote Liste 1980: Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V.
- 233 Rothman s., Adelson E., Schwebel A., Langdell R.D.: Adsorption of carbon-14-dextran to human blood platelets and red blood cells in vitro. Vox.Sang. 2: 104, 1957
- 234 Ruckley C.N.: Heparin versus dextran in the prevention of deep vein thrombosis. A multiunit controlled trial. Lancet II, 118, 1974
- 235 Ruckley C.A.: A multi-unit controlled trial of heparin and dextran in the prevention of venous thromboembolic disease. in: Kakkar V.V., Thomas D.P., Heparin: Chemistry and Clinical Usage. London Academic Press 1976, pp 325
- 236 Sabiston D.C.: Pathophysiology, diagnosis and management of pulmonary embolism. Am.J.Surg. 138: 384, 1979
- 237 Sagar S., Massey J., Sanderson J.M.: Low-dose heparin prophylaxis against fatal pulmonary embolism. Brit.Med.J. 4: 257,1975
- 238 Sagar S., Nairn D., Stamatakis J.D., Maffei F.H., Higgins A.F., Thomas D.P., Kakkar V.V.: Efficacy of low dose heparin in prevention of extensive deep vein thrombosis in patients undergoing total hip replacement. Lancet I, 1151, 1976
- 239 Salzman E.W., Harris W.H., De Sanctis R.W.: Reduction in venous thromboembolism by agents affecting platelet function. New Engl.J.Med. 284: 1287, 1971
- 240 Salzman E.W., Deykin D., Shapiro R.M.: Management of heparin therapy. Controlled prospective trial. N.Engl.J.Med. 292: 1046, 1975
- 241 Salzman e.W.: Diagnosis of deep venous thrombosis. Thromb. Haemostas 33: 457, 1975
- 242 Sandritter W.: Thrombose. Makropathologie, Schattauer, 1970, pp 51
- 243 Scott T.A., Melvin E.H.: Determination of dextran with anthrone. Anal.Chem. 25: 1656, 1953
- 244 Schaub N., Duckert F., Fridrich R., Gruber U.F.: Häufigkeit postoperativer tiefer Venenthrombosen bei Patienten der allgemeinen Chirurgie und Urologie. Langenbcks Arch.Chir. 340: 23, 1975
- 245 Schöndorf T.H., Weber U.: Heparin prophylaxis combined with dihydroergotamin or dextran in hip operations. Thromb.Haemostas. 42: 249, 1979
- 246 Schuh W., Hellinger I.: Das postthrombotische Syndrom nach orthopädischen Operationen. Beitr.Orthop.Traumatol.22: 501,1975

- 247 Schwartz S.I.: Cardiovascular surgery. Special Suppl.Iss. 7.p.152.
Congress of the International Cardiovascular Society.
Philadelphia 1965. Turin: Minerva Medica
- 248 Seegers W.H.: Antithrombin as proteinase inhibitor.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 146: 593, 1968
- 249 Sevitt S., Gallagher N.G.: Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients. Trial of anticoagulant prophylaxis in middleaged and elderly patients with fractured neck of femur. Lancet II, 981, 1959
- 250 Sevitt S., Gallagher N.: Venous thrombosis and pulmonary embolism. Brit.J.Surg. 48: 475, 1961
- 251 Sharnoff J.G., Kass H.H., Mistica A.: A plan of heparinization of the surgical patient to prevent postoperative thromboembolism. Surg.Gynec.Obstet. 115: 75, 1962
- 252 Sherry M.D.: Reply to "monitoring during low dose heparin prophylaxis" by Davis L.J., New Engl.J.Med. 293: 776, 1975
- 253 Simmons A.V., Sheppard M.A., Cox A.F.: Deep venous thrombosis after myocardial infarction. Predisposing factors. Brit.Heart J. 35: 623, 1973
- 254 Sion A., Lopez-Majaro V.: Incidence of pulmonary embolism. Respiration 35: 181, 1978
- 255 Smith R.C., Elton R.A., Dorr J., Hart A.J.L., Graham D.F., Fuller G.A.G., Rundle J.S.H., Macpherson A.J.S.: Dextran and intermittent pneumatic compression in prevention of post-operative deep vein thrombosis: multiunit trial. Brit.Med.J. 1: 952, 1978
- 256 Spillner G., Schlosser V., Nöldge G.: Die akute Venenthrombose als Erstsymptom maligner Erkrankungen. Mü.Med.Wschr. 118: 1345, 1976
- 257 Sripad S., Antcliffe A.C., Martin P.: Deep vein thrombosis in two district hospitals in Essex. Brit.J.Surg. 58: 563, 1971
- 258 Stadler P.A., Hofmann A.: Dihydroergotamin. Helv.Chim.Acta 45: 2005, 1962
- 259 Stammatakis J.D., Kakkar V.V., Lawrence D., Ward L.P.: Synergistic effect of heparin and dihydroergotamine in the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis. In: H.W. Pabst, G. Maurer (Hrsg.): Postoperative Thromboembolie- Prophylaxe. 6.Rothenburger Gespräch, 20. und 21.Mai 1977, F.K. Schattauer, Stuttgart-New York 1977, S.109
- 260 Steinmann E., Duckert F., Gruber U.F.: Wert von Dextran 70 zur Thromboseprophylaxe in der allgemeinen Chirurgie, Orthopädie, Urologie und Gynäkologie. Schweiz.Med.Wschr.105:1637,1975
- 261 Stoll A., Hofmann A.: Strukturformel von Dihydroergotamin. Helv.Chim.Acta 26: 1570, 1943

- 262 Stürmer E.: Pharmacological basis of the treatment of ortho-static disorders with ergot alkaloids. *Cardiology* 61: Stuppl.I, 290, 1976
- 263 Sturm V., Gruber U.F.: Wert der Kumarin-Derivate zur Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie, Orthopädie und Gynäkologie. *Schweiz.Med.Wschr.* 104: 1507, 1974
- 264 Tangen O., Wik K.O., Almquist I.A.M., Arfors K.-E., Hint H.C.: Effects of dextran on the structure and plasmin-induced lysis of human fibrin. *Thromb.Res.* 1: 487, 1972
- 265 Teller H., Schiele-Luftmann K.: Arbeitsunfähigkeitsdauer und Krankenhausbehandlungsdauer bei venösen Beinleiden (statistische Erhebungen bei der AOK Berlin). Internationaler Kongress der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Phlebologie. Kongressbericht. Stuttgart, New York, 1970
- 266 Tietien G.W., Chien S., Scholz P.M.: Changes in blood viscosity and plasma proteins in carcinoma. *Surg.Forum* 26: 166, 1975
- 267 Tribe C.R.: Causes of death in the early and late stages of paraplegia. *Paraplegia* 1: 19, 1963
- 268 Trübestein G., Essner H., Sobbe A.: Die fribrinolytische Therapie bei arterieller Verschlusskrankheit und Phlebothrombosen. *Dtsch.Med.Wschr.* 100: 1678, 1975
- 269 Turnbull A.C.: Prophylaxis by anticoagulants after gynaecologic operations. In: *Thrombosis and Anticoagulant Therapy*. W. Walker, (Ed.), London, E.S.Livingstone, Ltd. 1960, pg.60
- 270 Van Vroonhoven T.J., Van Zijl L., Muller H.: Low dose heparin versus oral anticoagulants in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Lancet* I, 375, 1974
- 271 Venous Thrombosis Clincical Study Croup: Small doses of subcutaneous sodium heparin in the prevention of deep vein thrombosis after elective hip operations. *Brit.J.Surg.* 62:348, 1975
- 272 Vermylen J., De Gaetano G., Verstraete M.: Platelets and Thrombosis. In: *Recent advances in thrombosis*. Ed.L.Poller. Churchill Livingstone, Edinburgh and London 1973, p. 113
- 273 Verstraete M.: Platelet factors. aus: Brinkhous K.M., Wright I.S., Koller F., Streuli F., Duckert F.: *Diffuse intravascular Clotting*. F.K.Schattauer, Stuttgart 1966, S. 397
- 274 Verstraete M.: The prevention of postoperative deep vein thrombosis and pulmonary embolism with low dose subcutaneous heparin and dextran. *Surg.Gynecol.Obstet.* 143: 981, 1976
- 275 Vinazzer H.: Die postoperative Thrombosebereitschaft. Entstehungsursachen und prophylaktische Möglichkeiten. Schattauer, Stuttgart- New York, 1973
- 276 Wallenbeck I., Berggvist D., Hallböök T., Yin E.T.: Xa-inhibitor activity in relation to postoperative deep vein thrombosis. VII th International Congress on Thrombosis and Haemostasis, 1979

- 277 Walker R.M., Parry E.W.: Some clinical features in the etiology of thrombosis and embolism. *Gynecol.Invest.* 138: 140, 1954
- 278 Walkley J.W., Tillmann J., Bonnar J.: the persistence of dextran 70 in blood, following its infusion during surgery for prophylaxis against thromboembolism. *J.Pharm.Pharmacol.* 28: 29, 1976
- 279 Walsh J.J., Bonnar J., Wright F.M.: A study of pulmonary embolism and deep leg vein thrombosis after major gynecological surgery using labelled fibrinogen, phlebography and lung-scanning. *J.Obstet.Brit.Commonw.* 81: 311, 1974
- 280 Watson N.: Venous thrombosis and pulmonary embolism in spinal cord injury. *Paraplegia* 6: 113, 1968
- 281 Waugh D.F., Fitzgerald M.A.: Quantitative aspects of anti-thrombin and heparin in plasma. *Am.J.Physiol.* 184: 627, 1956
- 282 Weiss H.J.: The effect of clinical dextran on platelet aggregation, adhesion and ADP release in man. In vivo and in vitro studies. *J.Lab.Clin.Med.* 69: 37, 1967
- 283 Weiss H.J.: Platelet aggregation. *New Engl.J.Med.* 293: 31, 1975
- 284 Wessler S., Yin E.T.: On the antithrombotic action of heparin. *Thromb.Diathes.Haemorrh.* 32: 71, 1974
- 285 Wessler S., Gitel S.W.: Heparin: New concepts relevant to clinical use. *Blood* 53: 525, 1979
- 286 Westermann K., Trentz O., Pretschner P., Wellmann J., Reuter T.: Drug prophylaxis of thromboembolic complications, limits and facilities in hip surgery. *Thromb.Haemostas.* 42: 490, 1979
- 287 White P.D.: Pulmonary embolism and heart disease. A review of twenty years of personal experience. *Am.J.Med.Sci.* 200: 577, 1940
- 288 Widmer U.W.: *Venenerkrankungen in der Universitätsklinik Zürich.* Zürich, Univ.Med.Fak.Diss. 1978
- 289 Wilhelm K., Brader J.J., Beer H.-P., Meßmer K.: Thromboseprophylaxe mit niedrig dosiertem Dextran 60. *Münchn.Med.Wschr.* 120: 223, 1978
- 290 Wise R.C., Todd J.K.: spontaneous lower-extremity thrombosis in children. *Am.J.Dis.Child.* 126: 766, 1973
- 291 Yin E.T., Wessler S.: Evidence for an naturally-occurring plasma inhibitor of activated factor X: its isolation and partial purification. *Thromb.Diath.Haemorrh.* 21: 398, 1969
- 292 Yin E.t., Wessler S.: Heparin-accelerated inhibition of activated factor X by its natural plasma inhibitor. *Biochim. Biophys. Acta* 201: 387, 1970

- 293 Yin E.T., Wessler S., Stoll P.J.: Biological properties of the naturally occurring plasma inhibitor to activated factor X. *J.of Biol.Chemistry* 246: 3703, 1971
- 294 Yin E.T., Wessler S., Stoll P.J: Identity of plasma activated factor X inhibitor with antithrombin II I and heparin cofactor. *J.of Biol.Chemistry* 246/ 3712, 1971
- 295 Yin E.T.: Effect of heparin by the neutralization of factor Xa and thrombin by the plasma alpha-2-globulin inhibitor. *Thromb.Diath.Haemorrh.* 33: 43, 1974
- 296 Yin E.T., Eisenkramer L., Katz D.: Heparin interaction with activated factor X and its plasma inhibitor. *Adv.in Exp.Med. and Biol.* 52: 239, 1975
- 297 Yin E.T., Salsgiver W.J., Tangen O.: Normal human plasma contains a naturally occurring antagonist of activated factor X inhibitor. *Vorläufige Veröffentlichung*
- 298 Zanoni G.: Prevention of thromboembolism with low dose heparin. *Praxis* 65: 471, 1976
- 299 Zekert F.: Thrombosen, Embolien und Aggregationshemmer in der Chirurgie. Schattauer, Stuttgart- New York, 1975, S. 3
- 300 Zöller A.: Gerinnungs- und Fibrinolyse-system bei den vaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie. *Klin.Wschr.* 56: 789, 1978

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. K. Meßmer, der die Planung, Durchführung und Auswertung dieser Studie stets durch wertvolle Kritik und Anregung unterstützte und bei Problemen und Fragen stets erreichbar war.

Bei Herrn Prof. Dr. K. Wilhelm bedanke ich mich herzlich für die uneingeschränkte Unterstützung bei der Durchführung der Studie in der Chirurgischen Universitätsklinik.

Dem Strahlenschutzbeauftragten der Chirurgischen Universitätsklinik München, Herrn Prof. Dr. J. Seifert danke ich für die Beratung in nuklearmedizinischer Hinsicht im Verlauf der Arbeit.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen Fräulein A. Holzner und Frau B. Kahn danke ich herzlich für die langwierige und mühevollte Bearbeitung der Testproben, sowie für die Unterstützung bei der Anfertigung der Abbildungen.

LEBENS LAUF

Name	:	Schaffler Willibald, Josef
Geburtsdatum	:	23. Februar 1951, Siegsdorf/ Kreis Traunstein
Wohnort	:	8221 Eisenärzt, Blumenstrasse 14
Eltern	:	Karl Schaffler, selbständig Maria Schaffler, geborene Glockner, selbständig zwei Geschwister
Schulbesuch	:	1957 - 1962 Volksschule Traunstein 1962 - 1971 Gymnasium, math.-naturw. Zweig des staatl. Landschulheims Marquartstein 1971 Abschluß mit dem Zeugnis der Reife
Bundeswehr	:	April 1972 Ableistung der allgemeinen bis Juli 1973 Wehrpflicht
Universität	:	WiSe 1973 Erstimmatrikulation im Fachbereich Chemie Diplom an der Ludwig- Maximilian Universität München WiSe 1975 Fachbereich Medizin, in das dritte vorklinische Semester übergewechselt 26. März 1976 ärztliche Vorprüfung 31. März 1977 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 12.-15. März 1979 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung April 79-April 80 Praktisches Jahr 10. April 80 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 7. Mai 80 mündlicher Teil der ärztlichen Prüfung 14. Mai 80 Approbation 1977-1981 Dissertation im Institut für chirurgische Forschung bei Prof. Dr. K. Meßmer
Beruf	:	1. Juli 80- Assistent an der Kinderchirurgischen 31. Dez. 80 Klinik der Universität München im Dr. v. Hauner'schen Kinderspital, 8000 München 2, Lindwurmstr. 4 1. Jan. 80 Assistent an der chirurgischen Ab- teilung des Kreiskrankenhauses Kronach, Chefarzt Dr. H. Müller

